

JP-A-285929

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-285929

(43)Date of publication of application : 31.10.1995

(51)Int.Cl.

C07C405/00
A61K 31/557

(21)Application number : 06-104795

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD
SATO FUMIE

(22)Date of filing : 19.04.1994

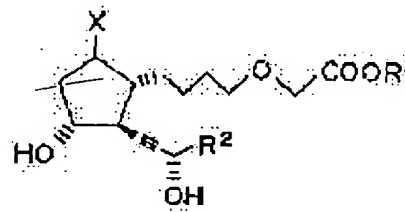
(72)Inventor : SATO FUMIE
AMANO TAKEHIRO
KAMEO KAZUYA
TANAMI TOORU
MUTO MASARU
ONO NAOYA
GOTO JUN

(54) PROSTAGLANDIN DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a prostaglandin (PG) derivative having excellent characteristics as an intraocular pressure-lowering agent, and eliminated or remarkably reduced in side effects such as transient intraocular pressure elevation.

CONSTITUTION: An intraocular pressure-lowering agent contains a PG derivative of the formula (R¹ is H, 1-10C alkyl; R² is 3-10C cycloalkyl, 4-11C cycloalkylmethyl, methyl-substituted 3-10C cycloalkyl, aryloxy, 5-10C branched alkyl, 5-10C branched alkenyl; X is α - or β -substituent halogen) or its salt, e.g. 3-oxa-9-deoxy-9 β -chloro-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclohept PGF₁ α -methyl ester as an active ingredient. The compound of the formula wherein R¹ is the group excluding H is new. The compound is effective for the treatments of various diseases and syndromes requiring the lowering of the intraocular pressure.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

04.04.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

LS ANSWER 1 OF 1 WPIDS. COPYRIGHT 2002 DERWENT INFORMATION LTD

AN 1996-006932 [01] WPIDS

DNC C1996-001901

TI New 9-halo prostaglandin derivs. - useful in ophthalmic drugs to reduce ocular tension.

DC B05 C03

PA (SATO-I) SATO C; (TAIS) TAISHO PHARM CO LTD

CYC 1

PI JP--07285929 A 19951031 (199601)* 36p <--

ADT JP--07285929 A 1994JP-0104795 19940419

PRAI 1994JP-0104795 19940419

AB JP 07285929 A UPAB: 19960108

9-Haloprostaglandin derivs. of formula (I) are new: R1 = 1-10C alkyl; R2 = 3-10C cycloalkyl opt. substd. by methyl, 4-11C cycloalkylmethyl, acryloxy or 5-10C branched alkyl, alkenyl or alkynyl; X = halo, attached at alpha or beta position.

USE - (I) are useful as an ophthalmic drug to reduce ocular tension.

ADVANTAGE - (I) have high activity with suppressed side effects and lower toxicity.

Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-285929

(43) 公開日 平成7年(1995)10月31日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 405/00	5 0 3	M 7419-4H		
		K 7419-4H		
A 6 1 K 31/557	A B L			

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 36 頁)

(21) 出願番号 特願平6-104795

(22) 出願日 平成6年(1994)4月19日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(71) 出願人 000172282

佐藤 史衛

神奈川県藤沢市鵠沼東3-1-219

(72) 発明者 佐藤 史衛

神奈川県藤沢市鵠沼東3-1-219

(72) 発明者 天野 武宏

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 小林 正明

最終頁に続く

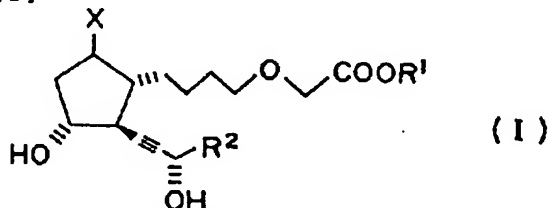
(54) 【発明の名称】 プロスタグランジン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 新規なPG誘導体、および眼圧下降剤として有用な該誘導体およびその塩を提供する。

【構成】 式 (I)

【化1】



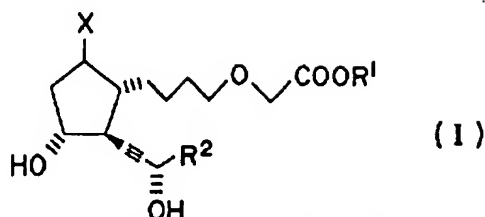
(式中、R¹は水素原子または炭素原子数1～10個のアルキル基を示し、R²は炭素原子数3～10個のシクロアルキル基を示し、または炭素原子数4～11個のシクロアルキルメチル基を示し、またはメチル基で置換された炭素原子数3～10個のシクロアルキル基を示し、またはアリールオキシ基を示し、または炭素原子数5～10個の分枝鎖状アルキル基を示し、または炭素原子数5～10個の分枝鎖状アルケニル基を示し、または炭素原子数5～10個の分枝鎖状アルキニル基を示し、Xは

αまたはβ置換したハロゲン原子を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する眼圧下降剤、および新規なプロスタグランジン誘導体。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I)

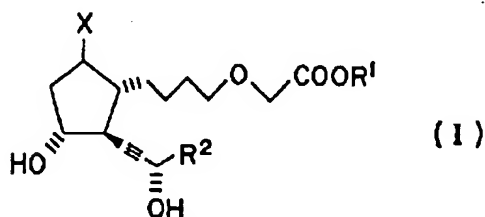
【化 1】



(式中、R¹は水素原子または炭素原子数 1～10 個のアルキル基を示し、R²は炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、または炭素原子数 4～11 個のシクロアルキルメチル基を示し、またはメチル基で置換された炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、またはアリールオキシ基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状アルキル基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状アルケニル基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状アルキニル基を示し、Xはαまたはβ置換したハロゲン原子を示す。) で表されるプロスタグランジン誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする眼圧下降剤。

【請求項 2】 式 (II)

【化 2】



(式中、R¹は炭素原子数 1～10 個のアルキル基を示し、R²は炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、または炭素原子数 4～11 個のシクロアルキルメチル基を示し、またはメチル基で置換された炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、またはアリールオキシ基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状アルキル基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状アルケニル基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状アルキニル基を示し、Xはαまたはβ置換したハロゲン原子を示す。) で表されることを特徴とするプロスタグランジン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なプロスタグランジン (以下 PG と略称する) 誘導体、その塩およびその使用に関する。さらに詳しくは、眼圧下降剤として優れた特性を有する新規な PG 誘導体、その塩およびその使用に関する。

【0002】

【従来の技術】 PG 類は微量で種々の重要な薬理的、生理学的作用を発揮することから、医薬への応用を意図して天然 PG および夥しい数のその誘導体について、合成方法および生物活性の検討が行われてきた。薬理的、生理学的作用としては、血管拡張、起炎作用、血小板凝集抑制作用を有する物も知られている。これらの中には、眼圧下降作用を示し緑内障に有効とされる PG 類もあるが、一過性の眼圧上昇、流涙、閉眼、虹彩の充血などの副作用を示し薬剤として使用するには問題のある化合物が多い。また、特表平 2-502009 号公報には、9 位がハロゲンで置換された一群の PG 誘導体が開示されているが、その作用も、副作用との分離が十分でなく満足できるものではない。

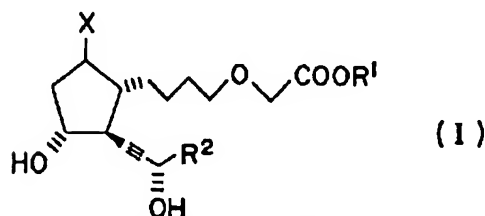
【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、眼圧下降剤として有用な新規な PG 誘導体およびその塩の提供を目的とする。さらには、一過性の眼圧上昇などの副作用がない、あるいはこれらの副作用を著しく軽減した眼圧下降剤の提供を目的とする。

【0004】

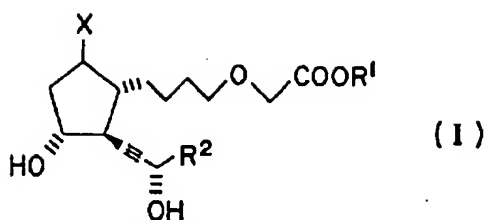
【課題を解決するための手段】 本発明者らは鋭意研究を進めた結果、9 位にハロゲン原子を有し、かつ 13, 14 位に 3 重結合を有するある特定の PG 誘導体が前記課題を解決できることを見だし、本発明を完成した。すなわち、本発明は式 (I)

【化 3】



(式中、R¹は水素原子または炭素原子数 1～10 個のアルキル基を示し、R²は炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、または炭素原子数 4～11 個のシクロアルキルメチル基を示し、またはメチル基で置換された炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、またはアリールオキシ基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状アルキル基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状アルケニル基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状アルキニル基を示し、Xはαまたはβ置換したハロゲン原子を示す。) で表されるプロスタグランジン誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする眼圧下降剤を提供する。さらに本発明は、式 (II)

【化 4】



(式中、 R^1 は炭素原子数1～10個のアルキル基を示し、 R^2 は炭素原子数3～10個のシクロアルキル基を示し、または炭素原子数4～11個のシクロアルキルメチル基を示し、またはメチル基で置換された炭素原子数3～10個のシクロアルキル基を示し、または炭素原子数5～10個の分枝鎖状アルキル基を示し、またはアリールオキシ基を示し、または炭素原子数5～10個の分枝鎖状アルケニル基を示し、または炭素原子数5～10個の分枝鎖状アルキニル基を示し、Xは α または β 置換したハロゲン原子を示す。)で表されることを特徴とする新規なプロスタグランジン誘導体を提供する。

【0005】本発明において、炭素原子数1～10個のアルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基などが例示される。メチル基で置換されていてもよい炭素原子数3～10個のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、シクロヘプチル基など、シクロアルキル基で置換された炭素原子数1～3個のアルキル基としては、例えばシクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルエチル基、シクロヘキシルプロピル基など、炭素原子数5～10個の分枝鎖状アルキル基としては、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、1-エチルプロピル基など、炭素原子数5～10個の分枝鎖状アルケニル基としては、2,6-ジメチルヘプター-5-エニル基、炭素原子数5～10個の分枝鎖状アルキニル基としては1-メチルヘキシー-3-イニル基などが例示される。ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素を云う。式(I)の化合物の塩とは、式(I)において R^1 が水素原子の化合物の場合の、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウムなどの金属との塩あるいはトリアルキルアミンなどの有機アミンなどの薬学上許容しうる塩を意味する。

【0006】本発明の式(I)の化合物において、 R^1 として好ましいのは炭素原子数1～6個のアルキル基、さらに好ましいのは炭素原子数1～4個のアルキル基であり、特に好ましいのは*t*-ブチル基、*i*-プロピル

基、メチル基である。 R^2 のシクロアルキル基として好ましいのは炭素原子数5～8個のシクロアルキル基であり、例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基である。 R^2 のシクロアルキル基で置換されたアルキル基として好ましいのは、炭素原子数5～9個のシクロアルキル基で置換されたアルキル基、とくにメチル基であり、特に好ましいのはシクロヘプチルメチル基、シクロヘキシルメチル基またはシクロペンチルメチル基である。メチル基で置換された炭素原子数5～9個のシクロアルキル基として好ましいのは、メチル基で置換された炭素原子数5～7個のシクロアルキル基であり、例えば2-メチルシクロヘキシル基である。 R^2 のアリールオキシ基として好ましいのはフェノキシ基である。

【0007】本発明の化合物として特に好ましい化合物を次に例示する。

3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF 1α とそのメチルエステル体

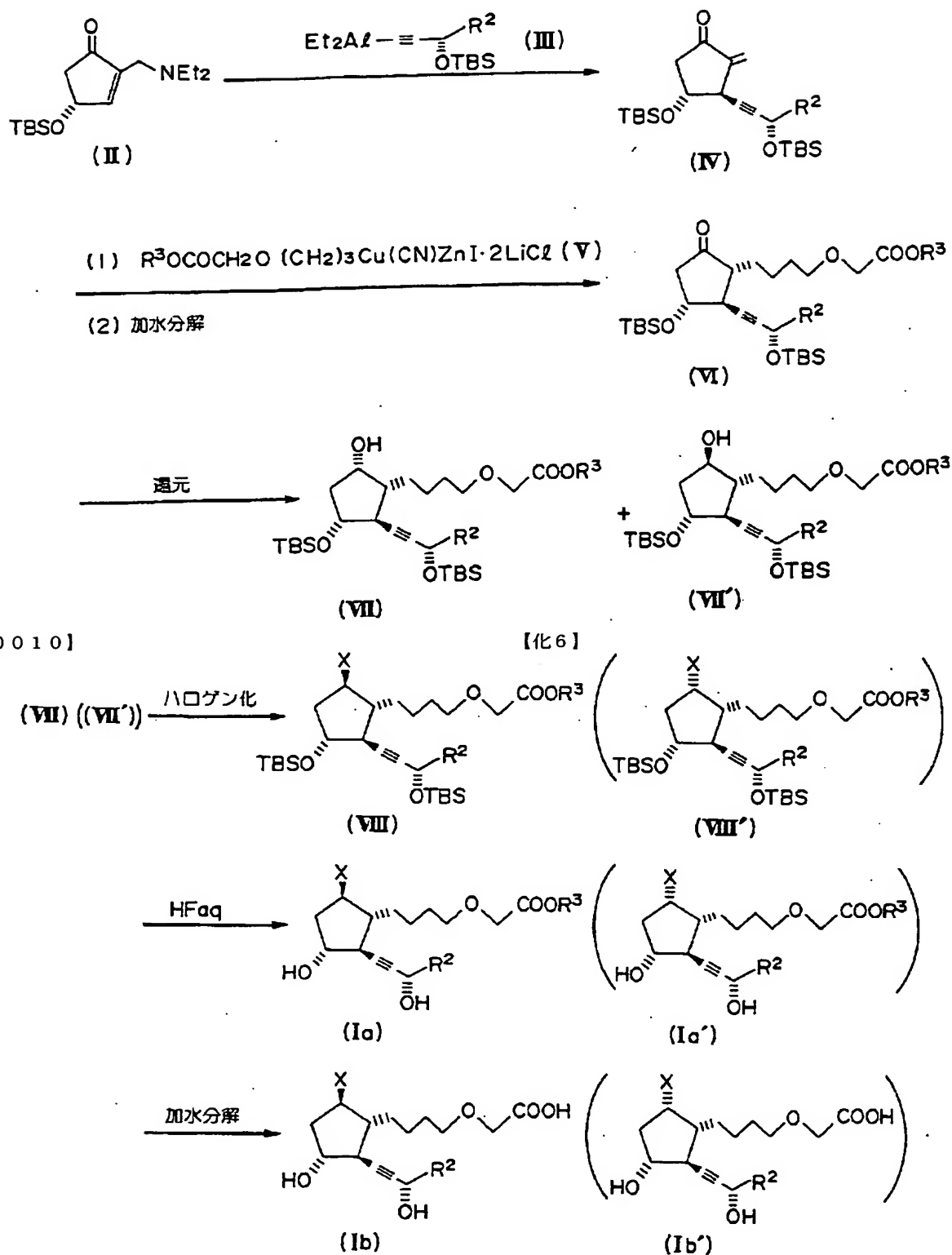
3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF 1α とその*t*-ブチルエステル体、3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF 1α とそのメチルエステル体、(2' RS)-3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF 1α

メチルエステル体、(17 S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF 1α メチルエステル体、3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF 1α メチルエステル体、3-オキサ-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF 1α メチルエステル体、3-オキサ-9-デオキシ-9-フルオロ-19, 20-ジノール-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF 1α メチルエステル体、

【0008】本発明の式(I)の化合物は、例えば以下に挙げる方法により製造できる。

【0009】

【化5】



【0011】(反応式中、TBSはt-ブチルジメチルシリル基を、Etはエチル基を、R³は炭素原子数1～10個のアルキル基を示し、R²およびXは式(I)と同意義である。)

①すなわち、まず、佐藤らの方法[ジャーナル・オブ・

オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、第53巻、第5590ページ(1988年)]により公知である式(II)の化合物に、式(III)の化合物0.8～2.0当量を-10～30℃で不活性溶媒中、反応させることにより立体選択的に式(IV)の化

化合物が得られる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタンなどが例示される。

②式 (IV) の化合物に、式 (V) で表される有機銅化合物 0.5~4.0 当量、トリメチルクロロシラン 0.5~4.0 当量と不活性溶媒中、-78~40℃で反応させ、さらに無機酸または有機酸もしくはそのアミン塩を用い、有機溶媒中、0~40℃にて加水分解することにより、立体選択的に式 (VI) の化合物が得られる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタンなどが例示される。無機酸としては、塩酸、硫酸、硝酸などが例示される。有機酸としては、酢酸、*p*-トルエンスルホン酸などが例示される。アミン塩としては *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム塩などが例示される。有機溶媒としては、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジエチルエーテルあるいはこれらの混合溶媒などが例示される。

【0012】③式 (VI) の化合物を、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素ナトリウム、リチウム トリシアミルボロハイドライド、リチウム トリセーブチルボロハイドライド等の還元剤 0.5~5 当量を用い -78~40℃にて有機溶媒中で還元すると、式 (VII) および (VII') の化合物が得られる。有機溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチルアルコール、メチルアルコール等が例示される。これらの式 (VI) および (VII') の化合物はカラムクロマトグラフィーなど通常用いられる分離法にて精製することができる。

④式 (VII) (または式 (VII')) の化合物をメタンスルホニルクロリド 1~6 当量を用いピリジン中 -20~40℃にて 0.8~6 当量の 4-ジメチルアミノピリジン存在下反応させてトシル化した後、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムクロリド 1~6 当量を用いてクロル化すると式 (VIII) (または式 (VIII')) の化合物 (X は塩素原子) が得られる。ここでブロム化、フッ素化も通常の方法で行うことができる。ブロム化は例えば、1~10 当量の四臭化炭素を用い、トリフェニルフォスフィン 1~10 当量およびピリジン 1~10 当量の存在下、アセトニトリル中にて反応させることで得られる。フッ素化は例えば、塩化メチレン中、ジエチルアミノサルファートフロリド (DAST) 5~20 当量を反応させることで得られる。

【0013】⑤式 (VIII) (または式 (VIII')) の化合物をフッ化水素酸、ピリジニウムポリ (ハイドロゲンフロリド) 等を用い通常行われる条件にて、水酸基の保護基をはずすと式 (I) において R¹ が水素原子以外の基である本発明の化合物である式 (Ia) (または (Ia')) の PG 誘導体が得られる。

⑥式 (I) の化合物のうち R¹ が水素原子である本発明の化合物である式 (Ib) (または式 (Ib')) の PG 誘導体は、式 (Ia) (または式 (Ia')) の PG 誘導体のエステル部を 1~6 当量の塩基を用い、通常加水分解に用いられる溶媒中にて加水分解することにより得られる。塩基としては水酸化リチウム、炭酸カリウムなどが例示され、溶媒としてはアセトニトリル、アセトン、メタノール、エタノール、水、あるいはこれらの混合溶媒などが例示される。

【0014】本発明の PG 誘導体およびその塩は点眼剤として投与することが出来る。本発明による点眼剤は、無菌の水溶性または非水溶性の溶液剤、懸濁剤等として用いられる。水溶性の溶液剤、懸濁用希釈剤としては蒸留水、生理食塩水であってよい。非水溶性の溶液剤、懸濁用希釈剤としては、植物油、流動パラフィン、鉱物油、プロピレングリコール、*p*-オクチルデカノール等が例示される。塩化ナトリウム、塩化ベザンコニウム、塩化フェドリン、クエン酸ナトリウム等の涙液と等張にするための等張化剤、ホウ酸緩衝液、リン酸緩衝液等の緩衝液を配合することもできる。亜硫酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、EDTA、プロピレングリコール等の安定剤、グリセリン、カルボキシメチルセルロース等の粘稠剤、ポリソルベート、マクロゴール等の希釈剤、パラベン、ベンジルアルコール、ソルビン等の保存剤、さらには溶解補助剤、賦形剤等を配合してもよい。これらは、ろ過、加熱滅菌により無菌化して用いられる。眼軟膏として投与するときは、ワセリン、ゼレン 50、プラスチックベース、マクロゴール等を基剤とし、これにポリソルベート、精製ラノリン等の界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー等のゼリー剤等を配合してもよい。本発明の化合物の眼圧下降作用を利用して、緑内障治療薬として用いることが出来る。このときには、従来のコリン系などの眼圧下降剤、縮瞳剤としてサリチル酸フィソスチグミン等、静注用高浸透圧剤としてマンニトール等、点眼剤用防腐剤としてクロロブタノール等、さらに炎症予防および治療に、ペニシリン、サルファ剤等を配合してもよい。

【0015】

【発明の効果】本発明の化合物は、後記試験例から明らかのように眼圧下降作用が強く、また副作用もほとんどみられないことから緑内障をはじめとする、眼圧低下が望まれる種々の疾患および症状の処置に対して有効である。以下、本発明の PG 誘導体による眼圧下降作用を試験例により具体的に説明する。

【0016】試験例 1~9 [ウサギ眼圧下降作用]

ウサギの眼圧測定は Goh らの方法 (British Journal of Ophthalmology, 72 巻, 461 ページ, 1988 年) に従って測定した。即ち、ウサギ (白色家兎; 2.0~2.5 Kg) を経口投与用固定器にいれ眼科用キシロカイン

液（藤沢）1～2滴を点眼して角膜表面麻酔を施した。ついで、電子眼圧系（ALCON）を用いウサギの角膜にセンサーのついたシリコンゴム膜を当ててセンサー内のガス圧を眼圧値として測定し、15分間隔で、3回、各両眼の眼圧をとって平均した値をコントロールとした。ウサギ（1群4羽）の左目に本発明化合物（ 10^{-8} mol/50 μ l）50 μ lを右目に溶媒（10%エタノール含有生理食塩水）50 μ lを点眼投与し3時間後の眼圧を測定した。

【0017】試験に供した化合物1～9は、本発明の実施例で得られた次の化合物である。

化合物1： 3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル、

化合物2： 3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 。

化合物3： 3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ t-ブチルエステル体、

化合物4： 3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-

試験例	眼圧の差
1 化合物1	-2.7 mmHg
2 化合物2	-3.6 mmHg
3 化合物3	-7.0 mmHg
4 化合物4	-3.2 mmHg
5 化合物5	-6.6 mmHg

いずれの群においても、副作用はほとんど観察されなかった。

【0019】以下実施例に基づき、本発明をより詳細に説明する。各実施例で製造した化合物を表1および表2

シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、

化合物5： (2' RS)-3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル、

化合物6： (17 S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル、

化合物7： 3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル、

化合物8： 3-オキサ-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル、

化合物9： 3-オキサ-9-デオキシ-9-フルオロ-19, 20-ジノール-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル。

【0018】










【結果】各種濃度の本発明化合物点眼液（ 10^{-8} mol/50 μ l）をウサギに点眼したときの左右両眼の眼圧の差を次に示す。

試験例	眼圧の差
6 化合物6	-5.9 mmHg
7 化合物7	-3.9 mmHg
8 化合物8	-3.9 mmHg
9 化合物9	-2.9 mmHg

に示す。表1および表2に示す記号、X, R 1 , R 2 は式(I)に示した記号と同じである。

【0020】


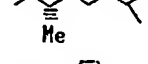
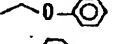






【表1】

実施例	X	R ¹	R ²
1	α -, β -Cl	Me	
	α -, β -Cl	H	同上
2	α -, β -Cl	Me	
	α -, β -Cl	H	同上
3	β -Cl	t-Bu	
	α -, β -Cl	Me	同上
	α -, β -Cl	H	同上
4	α -, β -Cl	Me	
	α -, β -Cl	H	同上
5	α -, β -Cl	Me	
	α -, β -Cl	H	同上
6	α -, β -Cl	Me	
	α -, β -Cl	H	同上
7	β -Cl	Me, H	
8	β -Cl	Me, H	
9	β -Cl	Me, H	

注: Meはメチル基を示し、 α -, β -Clは α -Clまたは β -Clであることを示す。

【0021】

【表2】

実施例	X	R ¹	R ²
10	β -Cl	Me, H	
11	β -Cl	Me, H	
12	β -Cl	Me, H	
13	α -Br	Me, H	
14	α -, β -Br	Me	
	α -, β -Br	H	同上
15	α -Br	Me, H	
16	$\alpha\beta$ -F	Me, H	
17	$\alpha\beta$ -F	Me, H	
18	$\alpha\beta$ -F	Me, H	

【0022】実施例1

3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α (化合物2)、3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α 、お

よびそのメチルエステル体の製造

(1) (3S)-3-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘプチルプロパー-1-イン (3.61g) をトルエン61.52mlに溶解し、0℃で*n*-ブチルリチウム (2.5M, ヘキサン溶液, 7.38ml) を加え、同温度で30分間攪拌した。この溶液に0℃でジエチルアルミニウムクロリド (0.97M, ヘキサン溶

液、22.21ml)を加え、室温まで30分間攪拌した。この溶液に室温で(4R)-2-(N,N-ジエチルアミノ)メチル-4-(*t*-ブチルジメチルオキシ)シクロペンタ-2-エン-1-オン(0.25M, ベンゼン溶液、61.52ml)を加え、15分間攪拌した。反応液をヘキサン(150ml)-飽和塩化アンモニウム水溶液(150ml)-塩酸水溶液(3M, 43ml)の混合液に攪拌しながら注いだ後、有機層を分離し、飽和重曹水溶液(150ml)で洗浄した。得られた有機層を乾燥、濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:AcOEt=10:1)で精製して(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3'S)-3'-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-3'-シクロヘプチルプロパ-1'-イニル]-4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタ-1-オン8.04gを得た。

【0023】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.13 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.16-1.93 (m, 13H), 2.33 (dd, J=17.9, 7.4Hz, 1H), 2.72 (dd, J=17.9, 6.5Hz, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 4.14-4.33 (m, 2H), 5.56 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.14 (d, J=2.9Hz, 1H)。IR (neat): 2929, 2857, 2233, 1737, 1645, 1463, 1389, 1362, 1253, 1223, 1123, 1087, 1007, 941, 838, 778, 670 cm⁻¹

【0024】(2) アルゴン気流下、-70℃において4-オキサー5-カルボメトキシペンチル亜鉛(II)ヨージド(0.81M, テトラヒドロフラン溶液、37.98ml, 30.76mmol)にシアン化銅(I)・2塩化リチウム(1.0M, テトラヒドロフラン溶液、38.45ml, 38.45mmol)を加え同温度で20分間攪拌した。この溶液に-70℃で、(1)で得た(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3'S)-3'-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-3'-シクロヘプチルプロパ-1'-イニル]-4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタ-1-オン(7.55g, 15.38mmol)のジエチルエーテル61.52mlの溶液とクロロトリメチルシラン(3.51ml, 27.68mmol)を加え、攪拌しながら約1時間かけて0℃まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液230mlを加え、ヘキサン抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル(15.6ml)-イソプロピルアルコール(62.4ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩(196mg, 0.77mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応

液にヘキサン200mlを加え、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製して3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁メチルエステル11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル)4.79g(7.69mmol)を得た。

【0025】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 1.19-1.90 (m, 19H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.17 (dd, J=18.2, 7.1Hz, 1H), 2.67 (ddd, J=18.2, 6.6, 1.2Hz, 1H), 2.70 (ddd, J=9.3, 6.6, 1.4Hz, 1H), 3.52 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.16 (dd, J=5.2, 1.4Hz, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H)。

IR (neat): 2930, 2857, 2235, 1748, 1463, 1362, 1253, 1207, 1141, 1087, 1006, 940, 883, 839, 778, 671 cm⁻¹。

【0026】(3)(2)で得た化合物(4.79g, 7.69mmol)のメタノール(77.0ml)溶液を0℃に冷却し、水素化ホウ素カリウム(0.830g, 15.38mmol)を加え、15分間攪拌した。水を加え、AcOEt(50ml)にて抽出し、得られた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:AcOEt=8:1)にて精製し、3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}メチルエステル11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル)1.83g(2.93mmol)、および3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1β}メチルエステル11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル)1.78g(2.85mmol)を得た。

【0027】3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}メチルエステル11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.18-2.

0.2 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 1H), 3.54 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.05-4.19 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H)。

IR (neat): 3523, 2929, 2857, 2230, 1758, 1746, 1463, 1361, 1252, 1211, 1140, 1083, 1006, 939, 884, 838, 778, 669 cm^{-1} 。

【0028】3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.21-2.03 (m, 2H), 2.23 (ddd, $J=9.3, 6.2, 1.6$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.93-4.06 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.15 (dd, $J=5.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H)。

IR (neat): 3468, 2929, 2857, 2232, 1758, 1746, 1463, 1361, 1253, 1212, 1138, 1083, 1006, 838, 778, 672 cm^{-1} 。

【0029】(4) (3) で得た 3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) (1.78 g, 2.85 mmol) のピリジン (18.1 ml) 溶液に 0℃ にてメタンスルホンクロリド (0.66 ml, 8.5 mmol) を加え、室温に昇温した後、2時間攪拌した。この溶液にテトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド (15.8 g, 57.0 mmol) のトルエン溶液 (14.2 ml) を加え、45℃ にて4時間攪拌した。これに、水を加え、エーテルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、乾燥、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: AcOEt = 1) にて精製し、3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) 1.34 g (2.08 mmol) を得た。

【0030】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.11-1.91 (m, 19

H), 1.96-2.18 (m, 3H), 2.28 (ddd, $J=8.8, 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.15 (dd, $J=5.3, 1.6$ Hz, 1H), 4.17-4.29 (m, 1H)。

IR (neat): 2929, 2857, 2231, 1761, 1462, 1362, 1254, 1206, 1142, 1084, 1006, 940, 838, 778, 670 cm^{-1} 。

【0031】同様に (3) で得た 3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い、3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.18-1.93 (m, 20H), 2.02 (ddd, $J=15.3, 8.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J=15.3, 8.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J=11.5, 6.6, 1.3$ Hz, 1H), 3.46-3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.10-4.26 (m, 1H), 4.17 (dd, $J=5.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.26-4.38 (m, 1H)。

IR (neat): 2929, 2857, 2231, 1761, 1742, 1472, 1462, 1387, 1361, 1253, 1207, 1141, 1087, 1007, 940, 887, 838, 778, 669, 626 cm^{-1} 。

【0032】(5) (4) で得た 3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) (1.34 g, 2.08 mmol) のアセトニトリル (69.4 ml) 溶液に、0℃ でフッ化水素酸水溶液 (7.8 ml) を加え、室温に昇温しながら6時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) -飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 ml) 中に攪拌しながら注いだ後、水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル: メタノール = 5

0:1)により精製して3-オキサー9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}メチルエステル(化合物1)800mg(2.07mmol)を得た。

【0033】¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 1.18-2.38(m, 23H), 3.48-3.62(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.88-4.03(m, 1H), 4.08(s, 2H), 4.21(dd, J=5.3, 1.8Hz, 1H), 4.29-4.42(m, 1H)。

IR(neat): 3401, 2926, 2857, 2233, 1756, 1441, 1281, 1217, 1140, 1049, 706 cm⁻¹。

【0034】同様に(4)で得た3-オキサー9-デオキシ-9α-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}メチルエステル11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を用い、3-オキサー9-デオキシ-9α-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}メチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.20-2.03(m, 20H), 2.14(dd, J=15.7, 3.1, 1.2Hz, 1H), 2.62(ddd, J=15.7, 8.7, 5.7Hz, 1H), 2.73(ddd, J=11.8, 6.2, 2.0Hz, 1H), 3.48-3.62(m, 2H), 3.76(s, 3H), 4.08(s, 2H), 4.19-4.30(m, 1H), 4.22(dd, J=5.4, 2.0Hz, 1H), 4.35-4.43(m, 1H)。

IR(neat): 3411, 2928, 2858, 2236, 1756, 1440, 1279, 1216, 1139, 1017, 707, 623 cm⁻¹。

【0035】(6)(5)で得た3-オキサー9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}メチルエステル(250mg, 0.603mmol)のメタノール(20.1ml)-水(2.0ml)溶液に、水酸化リチウム・1水和物(126mg, 3.01mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。1N塩酸にて中和の後、濃縮した。残渣に0.1N塩酸(4ml), エーテル(400ml)を加えた後、硫酸アンモニウムにて塩析した後有機層を分取した。有機層を乾燥濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; AcOEt)により精製して3-オキサー9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15

-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}(化合物2)218mg(0.544mmol)を得た。

【0036】¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 1.16-1.96(m, 19H), 2.05-2.39(m, 4H), 3.49-3.67(m, 2H), 3.96(q, J=7.3Hz, 1H), 4.10(s, 2H), 4.25(dd, J=5.3, 1.8Hz, 1H), 4.36(q, J=6.4Hz, 1H)。

IR(neat): 3392, 2927, 2858, 2235, 1737, 1445, 1230, 1135, 1049, 681 cm⁻¹。

【0037】同様に(5)で得た3-オキサー9-デオキシ-9α-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}メチルエステルを用い3-オキサー9-デオキシ-9α-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.15-2.01(m, 20H), 2.15(dd, J=15.8, 3.0, 1.1Hz, 1H), 2.63(ddd, J=15.8, 8.6, 5.6Hz, 1H), 2.73(ddd, J=11.8, 6.2, 2.0Hz, 1H), 3.50-3.68(m, 2H), 4.05(d, J=16.7Hz, 1H), 4.14(d, J=16.7Hz, 1H), 4.22-4.30(m, 1H), 4.27(dd, J=5.3, 2.0Hz, 1H), 4.37-4.43(m, 1H)。

IR(neat): 3406, 2927, 2859, 2235, 1733, 1460, 1218, 1133, 1015, 757, 668 cm⁻¹。

【0038】実施例2

3-オキサー9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}、3-オキサー9-デオキシ-9α-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}、およびそのメチルエステル体の製造

(1)(3S)-3-(t-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘプチルプロパー1-インの代わりに(3S)-3-(t-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロペンチルプロパー1-インを用い、実質的に実施例1(1)と同様にして(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3'S)-3'-(t-ブチルジメチルシロキシ)-3'-シクロペンチルプロパー1'-イニル]-4-(t-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを得た。

【0039】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.13, (s, 3H) 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.18-1.80 (m, 8H), 2.06-2.24 (m, 1H), 2.32 (dd, J=17.9, 7.3Hz, 1H), 2.72 (dd, J=17.9, 6.4Hz, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 4.16-4.31 (m, 2H), 5.54 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H), 6.14 (dd, J=2.9, 0.7Hz, 1H)。

IR (neat): 2955, 2931, 2858, 2234, 1734, 1646, 1473, 1463, 1388, 1362, 1255, 1222, 1099, 838, 778, 671 cm⁻¹。

【0040】(2) (1) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (2) と同様にして3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.15-1.90 (m, 14H), 2.05-2.26 (m, 3H), 2.65 (ddd, J=10.1, 6.5, 1.2Hz, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 3.52 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.18 (dd, J=6.8, 1.4Hz, 1H), 4.23-4.33 (m, 1H)。

IR (neat): 2953, 2859, 2235, 1747, 1473, 1463, 1439, 1362, 1327, 1255, 1207, 1142, 1101, 1006, 940, 886, 839, 779, 671 cm⁻¹。

【0041】(3) (2) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (3) と同様にして3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1β} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0042】3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-

-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.21-2.25 (m, 18H), 2.40-2.49 (m, 1H), 3.54 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.06-4.14 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.16 (dd, J=7.0, 2.0Hz, 1H), 4.21-4.29 (m, 1H)。

IR (neat): 3524, 2953, 2932, 2858, 2231, 1758, 1746, 1473, 1463, 1439, 1389, 1361, 1254, 1211, 1141, 1073, 1006, 940, 838, 778, 670 cm⁻¹。

【0043】3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1β} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.15-1.94 (m, 17H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.23 (ddd, J=9.2, 6.2, 1.6Hz, 1H), 3.54 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.93-4.06 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.13-4.27 (m, 2H)。

IR (neat): 3468, 2953, 2858, 2232, 1758, 1746, 1473, 1463, 1440, 1387, 1361, 1328, 1254, 1212, 1138, 1069, 1006, 939, 838, 778, 670, 579 cm⁻¹。

【0044】(4) (3) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (4) と同様にして3-オキサー-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および3-オキサー-9-デオキシ-9α-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0045】3-オキサー-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm;

0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.20-1.78 (m, 14H), 2.00-2.18 (m, 4H), 2.28 (ddd, J=8.8, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 3.54 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.90-4.07 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.17 (dd, J=6.8, 1.7 Hz, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H).
IR (neat): 2954, 2931, 2858, 2232, 1761, 1743, 1473, 1463, 1439, 1388, 1362, 1327, 1255, 1206, 1142, 1073, 1006, 940, 838, 778, 671 cm⁻¹.

【0046】3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm;
0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25-1.93 (m, 15H), 2.02 (ddd, J=15.2, 3.5, 1.7 Hz, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.54 (ddd, J=15.2, 8.7, 6.3 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J=11.7, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 3.54 (dt, J=1.1, 6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.11-4.25 (m, 1H), 4.19 (dd, J=6.9, 1.4 Hz, 1H), 4.26-4.37 (m, 1H).

IR (neat): 2953, 2858, 2232, 1761, 1742, 1473, 1463, 1438, 1388, 1361, 1328, 1255, 1208, 1142, 1094, 1006, 940, 891, 838, 813, 778, 670, 624 cm⁻¹.

【0047】(5) (4) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (5) と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステル、および3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステルを得た。

【0048】3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm;
1.33-1.85 (m, 15H), 2.11-2.27 (m, 3H), 2.31 (ddd, J=9.8, 6.5, 1.9 Hz, 1H), 3.55 (dt, J=6.2, 1.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.90-3.99 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.23 (dd, J=7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H).

IR (neat): 3401, 2949, 2866, 2233, 1753, 1633, 1440, 1385, 1282, 1218, 1138, 1026, 801, 757, 706, 583 cm⁻¹.

【0049】3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm;
1.34-1.84 (m, 14H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.14 (ddd, J=15.7, 3.1, 1.2 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J=15.7, 8.7, 5.7 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J=11.7, 6.2, 1.9 Hz, 1H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 4.25 (dd, J=7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.35-4.43 (m, 1H).

IR (neat): 3402, 2948, 2866, 2234, 1756, 1439, 1375, 1278, 1216, 1138, 1082, 1027, 940, 706, 621 cm⁻¹.

【0050】(6) (5) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (6) と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α 、および3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α を得た。3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm;
1.30-1.83 (m, 14H), 2.10-2.32 (m, 4H), 2.32 (ddd, J=9.9, 6.5, 1.8 Hz, 1H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.95 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.26 (dd, J=7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H).

IR (neat) : 3392, 2947, 2867, 2236, 1733, 1446, 1241, 1133, 1026, 802, 680 cm^{-1} 。

【0051】3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm;
 1. 32-2.00 (m, 15H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.15 (ddd, $J=15.7$, 3.0, 1.2Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J=15.7$, 8.9, 5.7Hz, 1H), 2.73 (ddd, $J=11.9$, 6.3, 2.0Hz, 1H), 3.52-3.68 (m, 2H), 4.05 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.29 (dd, $J=6.9$, 2.0Hz, 1H), 4.37-4.41 (m, 1H)。

IR (neat) : 3400, 2945, 2867, 2236, 1732, 1434, 1245, 1133, 1081, 1026, 940, 876, 678, 621 cm^{-1} 。

【0052】実施例3

3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ 、およびその t -ブチル、メチルエステル体の製造

(1) (3S)-3-(t -ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘプチルプロパー-1-インの代わりに(3S)-3-(t -ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパー-1-インを用い、実質的に実施例1(1)と同様にして(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3'S)-3'-(t -ブチルジメチルシロキシ)-3'-シクロヘキシルプロパー-1'-イニル]-4-(t -ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを得た。

【0053】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.07, 0.08 and 0.12 (3s, 12H), 0.88 (s, 18H), 0.92-1.92 (m, 11H), 2.32 (dd, $J=17.8$, 7.4Hz, 1H), 2.71 (dd, $J=17.8$, 6.5Hz, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 4.11 (dd, $J=6.2$, 1.4Hz, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 5.55 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J=3.0$ Hz, 1H)。

IR (neat) : 2930, 2850, 1735, 1640, 1470, 1380, 1255, 1105, 8

30, 770 cm^{-1} 。

【0054】(2)(1)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(2)と同様にして3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE $_1$ メチルエステル 11, 15-ビス(t -ブチルジメチルシリルエーテル)、および3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE $_1$ t -ブチルエステル 11, 15-ビス(t -ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

【0055】3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE $_1$ メチルエステル 11, 15-ビス(t -ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.82-1.91 (m, 17H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.04-2.28 (m, 1H), 2.17 (dd, $J=18.2$, 7.0Hz, 1H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.67 (dd, $J=18.2$, 6.6, 1.3Hz, 1H), 3.52 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.05-4.12 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.22-4.35 (m, 1H)。

IR (neat) : 2930, 2856, 2235, 1747, 1463, 1362, 1253, 1208, 1141, 1102, 1061, 1007, 940, 898, 882, 839, 779, 670 cm^{-1} 。

【0056】3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE $_1$ t -ブチルエステル 11, 15-ビス(t -ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.83-1.93 (m, 17H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 2.09-2.28 (m, 1H), 2.16 (dd, $J=18.1$, 7.1Hz, 1H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.67 (ddd, $J=18.1$, 6.5, 1.4Hz, 1H), 3.51 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.08 (dd, $J=6.2$, 1.5Hz, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H)。

IR (neat) : 2930, 2857, 2235, 1751, 1473, 1463, 1393, 1369, 1252, 1227, 1136, 1062, 1007, 940, 898, 881, 839, 779, 670, 58

5 cm⁻¹。

【0057】(3) (2) で得た化合物を用い、実質的に実施例 1 (3) と同様にして 3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1β} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} t-ブチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および 3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1β} t-ブチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0058】3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08, 0.09, 0.10 and 0.11 (4 s, 12H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.92-1.34 (m, 6H), 1.36-1.90 (m, 11H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 3.54 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H)。

IR (neat): 3522, 2931, 2856, 2232, 1757, 1473, 1463, 1451, 1388, 1362, 1255, 1211, 1141, 1104, 1060, 1006, 964, 898, 838, 778, 669 cm⁻¹。

【0059】3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1β} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07, 0.08, and 0.11 (3 s, 12H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.97-1.30 (m, 6H), 1.35-1.93 (m, 15H), 2.23 (ddd, J=9.5, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 3.54 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.93-4.30 (m, 3H), 4.08 (s, 2H)。

IR (neat): 3467, 2927, 2856, 2

232, 1746, 1473, 1463, 1451, 1373, 1361, 1252, 1216, 1138, 1063, 1006, 898, 838, 778, 669, 580 cm⁻¹。

【0060】3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} t-ブチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.80-1.90 (m, 19H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.92-2.05 (m, 1H), 2.41-2.58 (m, 1H), 3.53 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.01-4.18 (m, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H)。

IR (neat): 3523, 2930, 2856, 2231, 1751, 1473, 1463, 1392, 1369, 1251, 1137, 1104, 1059, 1006, 964, 940, 838, 778, 669 cm⁻¹。

【0061】(4) (3) で得た化合物を用い、実質的に実施例 1 (4) と同様にして 3-オキサ-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、3-オキサ-9-デオキシ-9α-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および 3-オキサ-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} t-ブチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0062】3-オキサ-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07, 0.08, 0.09 and 0.10 (4 s, 12H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.97-1.92 (m, 17H), 2.06-2.18 (m, 3H), 2.24-2.34 (m, 1H), 3.53 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.89-4.03 (m, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 4.08 (s, 2

H), 4.19-4.30 (m, 1H)。

IR (neat): 2930, 2857, 2233, 1761, 1472, 1463, 1451, 1385, 1362, 1256, 1206, 1142, 1103, 1073, 1007, 963, 940, 899, 838, 779, 669 cm^{-1} 。

【0063】3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$

メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.95-1.93 (m, 18H), 2.02 (ddd, $J=15$, 3, 3.7, 1.6Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J=15$, 3, 8.6, 6.1Hz, 1H), 2.69 (ddd, $J=11$, 8, 6.8, 1.5Hz, 1H), 3.53 (dt, $J=0.9$, 6.2Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.04-4.13 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.19 (dd, $J=8.6$, 6.8, 3.7Hz, 1H), 4.27-4.36 (m, 1H)。

IR (neat): 2930, 2857, 2233, 1761, 1473, 1463, 1361, 1256, 1208, 1141, 1104, 1007, 940, 888, 838, 778, 669 cm^{-1} 。

【0064】3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ t-ブチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.85-1.91 (m, 17H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.98-2.17 (m, 3H), 2.29 (ddd, $J=8.9$, 4.9, 1.6Hz, 1H), 3.52 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.89-4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.07 (dd, $J=6.2$, 1.6Hz, 1H), 4.19-4.29 (m, 1H)。

IR (neat): 2931, 2857, 2233, 1750, 1473, 1463, 1392, 1369, 1255, 1137, 1006, 940, 838, 779, 670 cm^{-1} 。

【0065】(5) (4) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (5) と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペ

ンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル、3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル、および3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ t-ブチルエステル (化合物3) を得た。

3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm;
0.95-1.34 (m, 6H), 1.46-1.89 (m, 11H), 2.09-2.35 (m, 4H), 3.47-3.65 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.92-4.04 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.15 (dd, $J=6.0$, 1.8Hz, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H)。

IR (neat): 3401, 2928, 2854, 2235, 1756, 1532, 1450, 1351, 1280, 1217, 1139, 1085, 1012, 893, 802, 705, 580 cm^{-1} 。

【0066】3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
0.98-2.06 (m, 18H), 2.14 (dd, $J=15.8$, 3.1, 1.1Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J=15.8$, 8.6, 5.7Hz, 1H), 2.73 (ddd, $J=11.6$, 6.2, 1.7Hz, 1H), 3.55 (dt, $J=2.6$, 6.0Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.16 (dd, $J=5.9$, 1.7Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J=8.6$, 6.2, 3.1Hz, 1H), 4.35-4.44 (m, 1H)。

IR (neat): 3401, 2928, 2855, 2235, 1756, 1450, 1277, 1215, 1139, 1083, 1012, 893, 706, 624 cm^{-1} 。

【0067】3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ t-ブチルエステル (化合物3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm;
0.96-1.91 (m, 17H), 1.48 (s, 9H), 2.10-2.29 (m, 3H), 2.32 (dd, $J=9.9$, 6.4, 1.9Hz, 1H), 3.

5.3 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.14 (dd, $J=5.9, 1.7$ Hz, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H)。

IR (neat): 3401, 2978, 2929, 2855, 2234, 1747, 1451, 1394, 1369, 1233, 1161, 1136, 1014, 894, 845, 757 cm^{-1} 。

【0068】(6) (5) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (6) と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、および3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.86-1.35 (m, 6H), 1.45-1.89 (m, 11H), 2.06-2.28 (m, 3H), 2.33 (ddd, $J=10.0, 6.5, 1.9$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.18 (dd, $J=6.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H)。

IR (neat): 3392, 2928, 2855, 2237, 1732, 1450, 1245, 1136, 1084, 1009, 894, 757, 668 cm^{-1} 。

【0069】3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ (化合物4)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.95-2.02 (m, 18H), 2.16 (dd, $J=15.7, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 2.63 (ddd, $J=15.7, 8.7, 5.6$ Hz, 1H), 2.74 (ddd, $J=11.7, 6.0, 2.1$ Hz, 1H), 3.52-3.69 (m, 2H), 4.04 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J=6.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.28 (ddd, $J=8.7, 6.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H)。

IR (neat): 3392, 3016, 2930, 2856, 2236, 1734, 1451, 1217, 1133, 1083, 1010, 894, 758, 668 cm^{-1} 。

【0070】実施例4

(2' RS) - 3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15- (2' -メチルシクロヘキシル) -13, 14-ジデ

ヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、(2' RS) - 3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15- (2' -メチルシクロヘキシル) -13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、およびそのメチルエステル体の製造

(1) (3S) - 3- (t-ブチルジメチルシロキシ) - 3-シクロヘプチルプロパ-1-インの代わりに (3S) - 3- (t-ブチルジメチルシロキシ) - 3- { (2R' S) - 2' -メチルシクロヘキシル } プロパ-1-インを用い、実質的に実施例1 (1) と同様にして (3R, 4R) - 2-メチレン-3- [(3' S) - 3' - (t-ブチルジメチルシロキシ) - 3' - { (2" RS) - (2" -メチルシクロヘキシル) } プロパ-1'-イニル] - 4- (t-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを得た。

【0071】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.76-2.00 (m, 12H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.07-2.29 (m, 1H), 2.32 (dd, $J=18.0, 7.3$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=18.0, 6.6$ Hz, 1H), 3.49-3.58 (m, 1H), 3.97-4.15 (m, 1H), 4.21-4.35 (m, 1H), 5.56 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J=3.0$ Hz, 1H)。

IR (neat): 3312, 2955, 2928, 2858, 2233, 1738, 1646, 1472, 1447, 1387, 1362, 1340, 1254, 1223, 1105, 1065, 1006, 987, 941, 839, 778, 670, 579 cm^{-1} 。

【0072】(2) (1) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (2) と同様にして (2' RS) - 3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15- (2' -メチルシクロヘキシル) -13, 14-ジデヒドロ-PGE $_1$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.09, 0.10, 0.11, 0.12 and 0.13 (5s, 12H), 0.73-1.90 (m, 18H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.08-2.30 (m, 3H), 2.59-2.76 (m, 2H), 3.52 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.97-4.11 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.22-4.35 (m, 1H)。

IR (neat): 2929, 2858, 2234, 1747, 1472, 1463, 1446, 1381, 1362, 1253, 1207, 1142, 1102, 1062, 1006, 939, 839, 778, 670,

579 cm^{-1} 。

【0073】(3)(2)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(3)と同様にして(2' RS)-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および(2' RS)-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

【0074】(2' RS)-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ ppm;
0.09 (s, 6H), 0.10 (s, 6H), 0.75-2.30 (m, 22H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.41-2.51 (m, 1H), 3.54 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.95-4.21 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H)。

IR (neat): 3522, 2928, 2857, 2230, 1758, 1746, 1472, 1463, 1446, 1388, 1362, 1254, 1211, 1141, 1103, 1061, 1005, 939, 839, 778, 669 cm^{-1} 。

【0075】(2' RS)-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ ppm;
0.07, 0.08, 0.09, 0.10, 0.12 and 0.14 (6s, 12H), 0.75-2.00 (m, 21H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.13-2.30 (m, 2H), 3.54 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.93-4.14 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.16-4.28 (m, 1H)。

IR (neat): 3468, 2953, 2928, 2857, 2231, 1758, 1746, 1472, 1463, 1446, 1361, 1253, 1211, 1138, 1062, 1006, 838, 778, 669 cm^{-1} 。

【0076】(4)(3)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(4)および(5)と同様にして(2' R

S)-3-オキサー-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル、および(2' RS)-3-オキサー-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステルを得た。

(2' RS)-3-オキサー-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ ppm;
0.87 and 0.90 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.14-1.85 (m, 16H), 2.09-2.37 (m, 4H), 3.49-3.61 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.87-4.18 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.10-4.43 (m, 1H)。

IR (neat): 3401, 2926, 2860, 2234, 1757, 1742, 1446, 1377, 1217, 1140, 1087, 1046, 1021, 979, 849, 802, 706, 601 cm^{-1} 。

【0077】(2' RS)-3-オキサー-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル (化合物5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz) δ ppm;
0.88 and 0.90 (2d, J=7.2Hz, 3H), 1.12-2.03 (m, 16H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 1H), 2.69-2.88 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.36-4.42 (m, 1H)。

IR (neat): 3413, 2926, 2860, 2233, 1741, 1446, 1376, 1244, 1217, 1139, 1083, 1022, 980, 854, 706, 618 cm^{-1} 。

【0078】(6)(5)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(6)と同様にして(2' RS)-3-オキサー-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、および(2' RS)-3-オキサー-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ を得た。

【0079】(2' RS)-3-オキサー-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm; 0.88 and 0.90 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.11-1.85 (m, 16H), 2.10-2.36 (m, 4H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.02-4.17 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.36 (q, J=6.5Hz, 1H).

IR (neat): 3392, 2927, 2860, 2236, 1733, 1446, 1382, 1229, 1134, 1019, 978, 803, 680 cm⁻¹.

【0080】(2' RS)-3-オキサー-9-デオキシ-9α-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.88 and 0.90 (2d, J=9.0Hz, 3H), 1.13-2.02 (m, 16H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.63 (ddd, J=10.1, 8.4, 5.6Hz, 1H), 2.70-2.77 (m, 1H), 3.52-3.67 (m, 2H), 4.02-4.18 (m, 1H), 4.05 (d, J=16.7Hz, 1H), 4.13 (d, J=16.7Hz, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H).

IR (neat): 3401, 2927, 2860, 2237, 1732, 1447, 1382, 1245, 1133, 1083, 1020, 978, 876, 680, 619 cm⁻¹.

【0081】実施例5

3-オキサー-9-デオキシ-9β-クロロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}; 3-オキサー-9-デオキシ-9α-クロロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}; およびメチルエステル体の製造

(1) (3S)-3-(t-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘプチルプロパー-1-インの代わりに(3S)-3-(t-ブチルジメチルシロキシ)-4-エチルヘキサ-1-インを用い、実質的に実施例1(1)と同様にして(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3' S)-3'-(t-ブチルジメチルシロキシ)-4'-エチルヘキサ-1'-イニル]-4-(t-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.84-

0.95 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.18-1.67 (m, 5H), 2.33 (dd, J=17.9, 7.4Hz, 1H), 2.72 (dd, J=17.9, 6.4Hz, 1H), 3.49-3.58 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.55 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.14 (d, J=2.9Hz, 1H)。

IR (neat): 2959, 2931, 2883, 2859, 2234, 1738, 1645, 1464, 1362, 1254, 1223, 1123, 1077, 1007, 940, 893, 838, 778, 671 cm⁻¹.

【0082】(2)(1)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(2)と同様にして3-オキサー-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.84-0.95 (m, 6H), 0.89 (s, 18H), 1.28-1.86 (m, 11H), 2.16 (dd, J=18.2, 6.9Hz, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.67 (ddd, J=18.2, 6.7, 1.3Hz, 1H), 2.70 (ddd, J=9.1, 6.9, 1.3Hz, 1H), 3.52 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H)。

IR (neat): 2957, 2931, 2859, 2235, 1748, 1463, 1362, 1253, 1207, 1141, 1073, 1007, 939, 839, 778, 671 cm⁻¹.

【0083】(3)(2)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(3)と同様にして3-オキサー-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および3-オキサー-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1β}メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

【0084】3-オキサー-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.82-0.95 (m, 6H), 0.88 (s, 18H), 1.18-2.02 (m, 1

4H), 2.41-2.50 (m, 1H), 3.54 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.06-4.16 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H)。

IR (neat): 3523, 2957, 2931, 2883, 2858, 2229, 1759, 1463, 1439, 1362, 1254, 1211, 1141, 1073, 1006, 939, 838, 778, 671 cm^{-1}

【0085】3-オキサ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.82-0.95 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.18-1.94 (m, 14H), 2.23 (ddd, $J=9.4, 6.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.94-4.08 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.16-4.28 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H)。

IR (neat): 3468, 2957, 2931, 2883, 2858, 2231, 1759, 1463, 1440, 1362, 1253, 1212, 1140, 1068, 1006, 838, 778, 672 cm^{-1} 。

【0086】(4) (3) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (4) と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0087】3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.83-0.95 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.18-1.78 (m, 11H), 1.96-2.18 (m, 3H), 2.29 (ddd, $J=8.9, 5.0, 1.7$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (dd, $J=15.6, 7.7$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2

H), 4.24 (q, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J=4.2, 1.7$ Hz, 1H)。

IR (neat): 2956, 2931, 2858, 2232, 1762, 1743, 1463, 1439, 1362, 1254, 1206, 1142, 1074, 1007, 939, 838, 778, 671 cm^{-1} 。

【0088】3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.81-1.00 (m, 6H), 0.89 (s, 18H), 1.17-1.94 (m, 12H), 2.02 (ddd, $J=15.3, 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J=15.3, 8.5, 6.3$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J=11.7, 6.5, 1.6$ Hz, 1H), 3.46-3.61 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.10-4.25 (m, 1H), 4.26-4.44 (m, 1H)

4.38 (dd, $J=4.2, 1.6$ Hz, 1H)。

IR (neat): 2957, 2931, 2859, 2233, 1761, 1463, 1438, 1384, 1362, 1254, 1207, 1142, 1074, 1007, 940, 891, 838, 812, 778, 672 cm^{-1} 。

【0089】(5) (4) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (5) と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル、および3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステルを得た。

【0090】3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.93 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.18-1.84 (m, 11H), 2.03-2.38 (m, 4H), 3.48-3.62 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.88-4.04 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.28-4.46 (m, 2H)。

IR (neat): 3401, 2960, 2937, 2876, 2209, 1752, 1667, 1460, 1440, 1382, 1279, 1222, 1139, 1021, 707 cm^{-1}

【0091】3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ

-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジ
デヒドロ-PGF₁α メチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm;
0.93 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.94
(t, J=7.4Hz, 3H), 1.26-2.02
(m, 12H), 2.15 (ddd, J=15.6,
3.0, 1.2Hz, 1H), 2.61 (ddd, J=
15.6, 8.7, 5.6Hz, 1H), 2.73 (d
dd, J=11.7, 6.1, 1.9Hz, 1H),
3.47-3.62 (m, 2H), 3.76 (s, 3
H), 4.08 (s, 2H), 4.26 (ddd, J=
8.8, 5.9, 3.0Hz, 1H), 4.35-4.
45 (m, 2H)。

IR (neat): 3401, 2960, 2936, 2
875, 2234, 1756, 1460, 1439, 1
379, 1277, 1216, 1139, 1081, 1
021, 707, 617 cm⁻¹。

【0092】(6)(5)で得た化合物を用い、実質的
に実施例1(6)と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9β-クロロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α、および3-オ
キサ-9-デオキシ-9α-クロロ-19, 20-ジノ
ル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁
αを得た。

【0093】3-オキサ-9-デオキシ-9β-クロロ
-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジ
デヒドロ-PGF₁α

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm;
0.93 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.94
(t, J=7.1Hz, 3H), 1.18-1.81
(m, 11H), 2.04-2.32 (m, 3H),
2.33 (ddd, J=11.2, 6.4, 1.8H
z, 1H), 3.48-3.66 (m, 2H), 3.9
6 (q, J=7.2Hz, 1H), 4.10 (s, 2
H), 4.36 (dd, J=12.0, 6.4Hz, 1
H), 4.43 (dd, J=4.2, 1.8Hz, 1
H)。

IR (neat): 3392, 2961, 2936, 2
876, 2236, 1736, 1461, 1382, 1
240, 1134, 1017, 961, 802, 680
cm⁻¹。

【0094】3-オキサ-9-デオキシ-9α-クロロ
-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジ
デヒドロ-PGF₁α

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm;
0.93 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.94
(t, J=7.3Hz, 3H), 1.17-2.03
(m, 12H), 2.16 (ddd, J=15.7,
3.0, 1.1Hz, 1H), 2.64 (ddd, J=
15.7, 8.8, 5.6Hz, 1H), 2.74 (d

dd, J=11.6, 6.2, 2.1Hz, 1H),
3.44-3.70 (m, 2H), 4.06 (d, J=
16.7Hz, 1H)
4.15 (d, J=16.7Hz, 1H), 4.27
(ddd, J=8.8, 6.0, 3.0Hz, 1H),
4.38-4.43 (m, 1H), 4.47 (dd, J
=4.4, 2.1Hz, 1H)。

IR (neat): 3391, 2962, 2937, 2
875, 2235, 1733, 1461, 1432, 1
383, 1219, 1133, 1080, 1018, 7
57, 668 cm⁻¹。

【0095】実施例6

(17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9β-クロロ
-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-P
GF₁α、(17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9
α-クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデ
ヒドロ-PGF₁α、およびメチルエステル体の製造

(1)(3S)-3-(t-ブチルジメチルシロキシ)
-3-シクロヘプチルプロパ-1-インの代わりに(3
S, 5S)-3-(t-ブチルジメチルシロキシ)-5
-メチルノナ-1-インを用い、実質的に実施例1

(1)と同様にして(3R, 4R)-2-メチレン-3
-[(3'S, 5'S)-3'-(t-ブチルジメチル
シロキシ)-5'-メチルノナ-1'-イニル]-4-
(t-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-
オンを得た。

【0096】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz)
δ ppm; 0.09, 0.10 and 0.12 (3
s, 12H), 0.89 (s, 18H), 0.80-
0.99 (m, 6H), 1.00-1.72 (m, 9
H), 2.32 (dd, J=18.0, 7.4Hz, 1
H), 2.71 (dd, J=18.0, 6.6Hz, 1
H), 3.47-3.56 (m, 1H), 4.15-
4.33 (m, 1H), 4.44 (dt, J=1.6,
7.0Hz, 1H), 5.54 (d, J=2.6Hz,
1H), 6.13 (d, J=3.0Hz, 1H)。

IR (neat): 2930, 2850, 1740, 1
640, 1460, 1360, 1250, 1120, 1
080, 835, 770 cm⁻¹。

【0097】(2)(1)で得た化合物を用い、実質的
に実施例1(2)と同様にして(17S)-3-オキサ
-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-P
GE₁メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチル
ジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm;
0.09 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.1
2 (s, 3H), 0.78-1.02 (m, 6H),
0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.0
4-1.86 (m, 15H), 2.16-2.29
(m, 1H), 2.17 (dd, J=18.2, 6.9

Hz, 1H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.67 (ddd, $J=18.2, 6.6, 1.2$ Hz, 1H), 3.52 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.42 (dt, $J=1.6$ Hz, 6.9 Hz, 1H)。

IR (neat): 2955, 2930, 2858, 2235, 1748, 1463, 1439, 1379, 1362, 1253, 1207, 1141, 1095, 1006, 940, 838, 779, 670 cm^{-1} 。

【0098】(3)(2)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(3)と同様にして(17S)-3-オキサ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および(17S)-3-オキサ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

(17S)-3-オキサ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ ppm;
0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.77-0.95 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.16-2.02 (m, 18H), 2.41-2.49 (m, 1H), 3.54 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.05-4.29 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.41 (dt, $J=1.6, 7.0$ Hz, 1H)。

IR (neat): 3521, 2954, 2930, 2858, 2231, 1758, 1472, 1463, 1439, 1379, 1362, 1255, 1208, 1141, 1083, 1005, 939, 838, 778, 668 cm^{-1} 。

【0099】(17S)-3-オキサ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ ppm;
0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.81-1.03 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.15-1.95 (m, 18H), 2.22 (ddd, $J=9.3, 6.2, 1.6$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.94-4.06 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.15-4.28 (m, 1H), 4.42 (dt, $J=1.6, 7.0$ Hz, 1

H)。

IR (neat): 3468, 2955, 2930, 2858, 2232, 1759, 1463, 1440, 1384, 1361, 1253, 1209, 1138, 1070, 1006, 837, 778, 669 cm^{-1} 。

【0100】(4)(3)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(4)と同様にして(17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および(17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

【0101】(17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ ppm;
0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.81-1.01 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.05-1.77 (m, 15H), 2.00-2.17 (m, 3H), 2.28 (ddd, $J=8.7, 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H)。

IR (neat): 2955, 2931, 2858, 2232, 1759, 1463, 1440, 1384, 1362, 1255, 1207, 1142, 1088, 1006, 940, 838, 779, 670 cm^{-1} 。

【0102】(17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ ppm;
0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.80-1.00 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.02-1.94 (m, 16H), 2.02 (ddd, $J=15.2, 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J=15.2, 8.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J=11.9, 6.5, 1.6$ Hz, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.11-4.24 (m, 1H), 4.27-4.49 (m, 2H)。

IR (neat): 2954, 2930, 2858, 2

232, 1761, 1472, 1463, 1380, 1362, 1255, 1207, 1142, 1089, 1006, 940, 888, 838, 811, 778, 668 cm^{-1} 。

【0103】(5)(4)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(5)と同様にして(17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル、および(17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステルを得た。

【0104】(17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル(化合物6)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm;
0.82-0.98 (m, 3H), 0.91 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.40 (m, 6H), 1.46-1.79 (m, 9H), 2.10-2.27 (m, 3H), 2.31 (ddd, $J=9.8, 6.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.95 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.43 (dt, $J=1.9, 7.7\text{Hz}$, 1H)。

IR (neat): 3401, 2930, 2860, 2234, 1756, 1440, 1378, 1281, 1217, 1140, 1046, 800, 706 cm^{-1} 。

【0105】(17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
0.80-1.00 (m, 3H), 0.90 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.09-2.07 (m, 16H), 2.15 (ddd, $J=15.7, 3.0, 1.1\text{Hz}$, 1H), 2.61 (ddd, $J=15.7, 8.7, 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.72 (ddd, $J=11.5, 6.2, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.48-3.62 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.26 (ddd, $J=8.7, 6.2, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.49 (m, 2H)。

IR (neat): 3401, 2930, 2860, 2235, 1756, 1632, 1440, 1382, 1282, 1213, 1139, 1022, 706, 669, 625 cm^{-1} 。

【0106】(6)(5)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(6)と同様にして(17S)-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、および(17S)-9-デ

オキシ-9 α -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ を得た。

(17S)-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm;
0.82-0.95 (m, 3H), 0.91 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.77 (m, 15H), 2.14-2.27 (m, 3H), 2.32 (ddd, $J=9.9, 6.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.60 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.44 (dt, $J=1.5, 6.3\text{Hz}$, 1H)。

IR (neat): 3369, 2929, 2860, 2237, 1733, 1457, 1383, 1219, 1135, 1049, 985, 758, 669 cm^{-1} 。

【0107】(17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 α -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm;
0.85-0.96 (m, 6H), 1.05-2.02 (m, 16H), 2.16 (ddd, $J=15.7, 2.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 2.62 (ddd, $J=15.7, 8.7, 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.73 (ddd, $J=11.6, 6.0, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.46-3.74 (m, 2H), 4.05 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 4.14 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 4.26 (ddd, $J=8.7, 6.0, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.53 (m, 2H)。

IR (neat): 3369, 2930, 2861, 2236, 1734, 1460, 1432, 1379, 1226, 1135, 1021, 678, 626 cm^{-1} 。

【0108】実施例7

3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、およびメチルエステル体の製造

(1)(3S)-3-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘプチルプロパー-1-インの代わりに(3S)-3-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロペンチルブター-1-インを用い、実質的に実施例1(1)と同様にして(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3'S)-3'-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-4'-シクロペンチルブター-1'-イニル]-4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm;
0.07-0.17 (m, 12H), 0.89 (s, 1

8H), 1.03-2.02 (m, 11H), 2.33 (dd, $J=17.9, 7.6$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J=17.9, 6.4$ Hz, 1H), 3.41-3.58 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.39 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J=3.0$ Hz, 1H)。

IR (neat): 2930, 2850, 1735, 1638, 1460, 1360, 1245, 1220, 1100, 1000, 935, 825, 770 cm^{-1} 。

【0109】(2) (1) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (2) と同様にして3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.95-2.27 (m, 19H), 2.58-2.76 (m, 2H), 3.52 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.22-4.34 (m, 1H), 4.36 (dt, $J=1.6, 6.4$ Hz, 1H)。

IR (neat): 2953, 2858, 2235, 1747, 1473, 1463, 1439, 1362, 1254, 1208, 1142, 1103, 1006, 940, 839, 779, 670, 577 cm^{-1} 。

【0110】(3) (2) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (3) と同様にして3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF β α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF β β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0111】3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF β α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.95-2.10 (m, 20H), 2.40-2.51 (m, 1H), 3.55 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.02-4.17 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.35 (dt, $J=1.9, 6.4$ Hz, 1H)。

IR (neat): 3523, 2952, 2931, 858, 1758, 1473, 1463, 1439, 1388, 1362, 1253, 1211, 1140, 1103, 1077, 1006, 939, 838, 778, 668 cm^{-1} 。

【0112】3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF β β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.95-2.07 (m, 20H), 2.22 (ddd, $J=9.4, 6.4, 1.7$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.94-4.07 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.22 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.36 (dt, $J=1.7, 6.4$ Hz, 1H)。

IR (neat): 3468, 2952, 2931, 858, 2233, 1758, 1746, 1473, 1463, 1440, 1362, 1253, 1211, 1138, 1071, 1006, 939, 838, 778, 670 cm^{-1} 。

【0113】(4) (3) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (4) と同様にして3-オキサー-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF β α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.95-2.17 (m, 20H), 2.28 (ddd, $J=8.9, 5.3, 1.7$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (d, $J=15.2, 7.5$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.25 (q, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.35 (dt, $J=1.7, 6.5$ Hz, 1H)。

IR (neat): 2952, 2858, 2233, 1761, 1743, 1472, 1463, 1439, 1389, 1362, 1255, 1206, 1142, 1075, 1006, 940, 838, 812, 778, 670 cm^{-1} 。

【0114】(5) (4) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (5) と同様にして3-オキサー-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ

—PGF_{1α} メチルエステルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm;
0.83-1.34 (m, 6H), 1.44-1.82 (m, 11H), 2.10-2.30 (m, 3H), 2.31 (ddd, J=9.9, 6.5, 1.8Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.95 (dd, J=14.3, 7.4Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.35 (q, J=6.5Hz, 1H), 4.42-4.48 (m, 1H)。

IR (neat): 3401, 2922, 2852, 2234, 1757, 1447, 1283, 1217, 1140, 1045, 983, 895, 800, 706, 581 cm⁻¹。

【0115】(6) (5) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (6) と同様にして3-オキサー9-デオキシ-9β-クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm;
0.80-2.25 (m, 20H), 2.32 (dd, J=9.9, 6.5, 1.9Hz, 1H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.95 (dd, J=13.8, 7.5Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.36 (q, J=6.5Hz, 1H), 4.40 (dt, J=1.9, 7.0Hz, 1H)。
IR (neat): 3392, 2945, 2867, 2237, 1732, 1445, 1219, 1134, 1046, 785, 668 cm⁻¹。

【0116】実施例8

3-オキサー9-デオキシ-9β-クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}、およびメチルエステル体の製造

(1) (3S) -3- (t-ブチルジメチルシロキシ) -3-シクロヘプチルプロパー1-インの代わりに (3S) -3- (t-ブチルジメチルシロキシ) -3-シクロヘキシルブター1-インを用い、実質的に実施例1

(1) と同様にして (3R, 4R) -2-メチレン-3- [(3'S) -3' - (t-ブチルジメチルシロキシ) -4' -シクロヘキシルブター1' -イニル] -4- (t-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm;
0.07-0.14 (m, 12H), 0.89 (s, 18H), 1.03-1.80 (m, 13H), 2.33 (dd, J=17.9, 7.4Hz, 1H), 2.71 (dd, J=17.9, 6.4Hz, 1H), 3.41-3.54 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.47 (t, J=6.8Hz, 1H), 5.5

5 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.14 (d, J=2.7Hz, 1H)。

IR (neat): 2930, 2850, 1735, 1640, 1460, 1360, 1250, 1220, 1100, 1000, 940, 830, 770 cm⁻¹。

【0117】(2) (1) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (2) と同様にして3-オキサー17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm;
0.09 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.65-2.27 (m, 21H), 0.89 (s, 18H), 2.58-2.76 (m, 2H), 3.52 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.29 (q, J=6.7Hz, 1H), 4.38-4.49 (m, 1H)。

IR (neat): 2928, 2857, 2235, 1747, 1473, 1463, 1449, 1362, 1254, 1209, 1141, 1099, 1075, 1005, 939, 839, 811, 779, 670, 578 cm⁻¹。

【0118】(3) (2) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (3) と同様にして3-オキサー17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および3-オキサー17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1β}メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0119】3-オキサー17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm;
0.09 (s, 6H), 0.11 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.05-1.90 (m, 21H), 1.94-2.09 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 3.55 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.06-4.18 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 4.38-4.47 (m, 1H)。

IR (neat): 3523, 2927, 2856, 2231, 1758, 1473, 1463, 1449, 1389, 1361, 1252, 1211, 1141, 1074, 1004, 939, 838, 778, 668

cm⁻¹。

【0120】3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1β} メチル エステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.75-1.95 (m, 22H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.22 (ddd, J=9.3, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 3.54 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.99 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.22 (dd, J=12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 1H)。

IR (neat): 3468, 2928, 2856, 2232, 1758, 1746, 1473, 1463, 1449, 1361, 1253, 1211, 1138, 1073, 1005, 939, 838, 778, 670 cm⁻¹。

【0121】(4) (3) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (4) と同様に3-オキサ-9-デオキシ-9β-クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.05-1.78 (m, 19H), 1.98-2.18 (m, 3H), 2.28 (ddd, J=8.8, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (q, J=7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.19-4.30 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H)。

IR (neat): 2928, 2856, 2232, 1762, 1743, 1473, 1463, 1449, 1362, 1255, 1206, 1142, 1074, 1004, 939, 838, 811, 778, 669 cm⁻¹。

【0122】(5) (4) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (5) と同様に3-オキサ-9-デオキシ-9β-クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル (化合物7) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.05-1.23 (m, 2H), 1.45-2.05 (m, 17H), 2.10-2.30 (m, 3H),

2.31 (ddd, J=9.9, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.95 (dd, J=14.3, 7.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.32-4.41 (m, 2H)。

IR (neat): 3401, 2946, 2866, 2234, 1756, 1440, 1283, 1217, 1139, 1044, 889, 706 cm⁻¹。

【0123】(6) (5) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (6) と同様に3-オキサ-9-デオキシ-9β-クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.80-1.80 (m, 19H), 2.06-2.30 (m, 3H), 2.32 (ddd, J=9.8, 6.4, 1.9 Hz, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.95 (q, J=7.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.36 (dd, J=12.9, 6.5 Hz, 1H), 4.42-4.52 (m, 1H)。

IR (neat): 3392, 2926, 2853, 2236, 1733, 1448, 1218, 1133, 1045, 981, 895, 758, 668 cm⁻¹。

【0124】実施例9

(16RS) -3-オキサ-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 20-ジメチル-13, 14, 18, 18, 19, 19-ヘキサデヒドロ-PGF_{1α}、およびメチルエステルの製造

(1) (3S) -3-(t-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘプチルプロパ-1-インの代わりに(3S, 4RS) -3-(t-ブチルジメチルシロキシ)-4-メチルノナ-1, 6-ジインを用い、実質的に実施例1 (1) と同様に(3R, 4R) -2-メチレン-3-[(3'S, 4'RS) -3'-(t-ブチルジメチルシロキシ)-4'-メチルノナ-1', 6'-ジイニル]-4-(t-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを得た。

【0125】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.09, 0.10 and 0.12 (3s, 12H), 0.88 (s, 18H), 1.02 and 1.03 (2d, J=6.8 Hz, 3H), 1.10 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.73-1.91 (m, 1H), 2.00-2.39 (m, 4H), 2.32 (dd, J=17.9, 7.4 Hz, 1H), 2.70 (dd, J=17.9, 6.4 Hz, 1H), 3.53 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.37 and 4.47 (2d, J=4.1 Hz, 6.3 Hz, 1H), 5.54 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.13 (d, J=

3. 0 Hz, 1H)。

IR (neat) : 2960, 2934, 2862, 2364, 1738, 1649, 1473, 1363, 1255, 1123, 1079, 837, 777 cm^{-1} 。

【0126】(2) (1) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (2) と同様にして (16RS) -3-オキサー-16, 20-ジメチル-13, 14, 18, 18, 19, 19-ヘキサデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.02 and 1.04 (2d, J=6.7 Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.40-1.90 (m, 7H), 2.06-2.26 (m, 6H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.67 (ddd, J=18.3, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 3.52 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.22-4.47 (m, 2H)。

IR (neat) : 2955, 2931, 2858, 2235, 1748, 1473, 1463, 1377, 1362, 1321, 1253, 1207, 1141, 1099, 1029, 1007, 939, 839, 779, 671 cm^{-1} 。

【0127】(3) (2) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (3) と同様にして (16RS) -3-オキサー-16, 20-ジメチル-13, 14, 18, 18, 19, 19-ヘキサデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および (16RS) -3-オキサー-16, 20-ジメチル-13, 14, 18, 18, 19, 19-ヘキサデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0128】(16RS) -3-オキサー-16, 20-ジメチル-13, 14, 18, 18, 19, 19-ヘキサデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 6H), 0.11 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.02 and 1.03 (2d, J=6.6 Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.30-2.51 (m, 15H), 3.55 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.05-4.16 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.22-4.

44 (m, 2H)。

IR (neat) : 3528, 2954, 2931, 2858, 2231, 1758, 1473, 1463, 1438, 1389, 1361, 1321, 1253, 1210, 1140, 1077, 1030, 1006, 939, 839, 778, 671 cm^{-1} 。

【0129】(16RS) -3-オキサー-16, 20-ジメチル-13, 14, 18, 18, 19, 19-ヘキサデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.02 and 1.03 (2d, J=6.6 Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.41-2.40 (m, 15H), 3.54 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.00 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.22 (q, J=6.2 Hz, 1H), 4.28-4.45 (m, 1H)。

IR (neat) : 3468, 2955, 2930, 2857, 2232, 1758, 1473, 1463, 1439, 1377, 1361, 1321, 1253, 1210, 1137, 1072, 1029, 1006, 939, 838, 778, 671 cm^{-1} 。

【0130】(4) (3) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (4) と同様にして (16RS) -3-オキサー-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 20-ジメチル-13, 14, 18, 18, 19, 19-ヘキサデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.02 and 1.03 (2d, J=6.8 Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.23-2.40 (m, 15H), 3.54 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (q, J=7.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.20-4.45 (m, 2H)。

IR (neat) : 2954, 2931, 2858, 2233, 1761, 1742, 1473, 1463, 1438, 1361, 1321, 1254, 1206, 1142, 1075, 1029, 1006, 939, 838, 814, 778, 672 cm^{-1} 。

【0131】(5) (4) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (5) と同様にして (16RS) -3-オキサー-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 20-ジメチ

ル-13, 14, 18, 18, 19, 19-ヘキサデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm;
1.06 and 1.08 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.13 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.48-2.44 (m, 15H), 3.51-3.59 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.33-4.44 (m, 2H)。

IR (neat): 3412, 2937, 2875, 2234, 1756, 1440, 1376, 1320, 1283, 1217, 1139, 1025, 982, 891, 800, 706, 581 cm⁻¹。

【0132】(6) (5) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (6) と同様にして (16RS) -9-デオキシ-9β-クロロ-16, 20-ジメチル-13, 14, 18, 18, 19, 19-ヘキサデヒドロ-PGF_{1α} を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm;
1.06 and 1.08 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.51-1.78 (m, 16H), 1.86-1.99 (m, 1H), 2.08-2.43 (m, 8H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.33-4.48 (m, 2H)。

IR (neat): 3392, 2975, 2937, 2236, 1733, 1435, 1377, 1321, 1245, 1135, 1023, 981, 938, 800, 681 cm⁻¹。

【0133】実施例10

(17R) -3-オキサ-9-デオキシ-9β-クロロ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}、およびメチルエステル体の製造

(1) (3S) -3- (t-ブチルジメチルシロキシ) -3-シクロヘプチルプロパー1-インの代わりに (3S, 5R) -3- (t-ブチルジメチルシロキシ) -5, 9-ジメチル-8-デセン-1-インを用い、実質的に実施例1 (1) と同様にして (3R, 4R) -2-メチレン-3- [(3' S, 5' R) -3' - (t-ブチルジメチルシロキシ) -5', 9' -ジメチル-8'-デセン-1'-イニル] -4- (t-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm;
0.10 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.75-1.02 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.07-2.08 (m, 7H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.32 (dd, J=17.

9, 7.3Hz, 1H), 2.72 (dd, J=17.9, 6.5Hz, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 4.21-4.34 (m, 1H), 4.36-4.51 (m, 1H), 5.03-5.15 (m, 1H), 5.55 (dd, J=2.6, 0.6Hz, 1H), 6.14 (dd, J=3.0, 0.6Hz, 1H)。

IR (neat): 2956, 2930, 2858, 2214, 1734, 1647, 1472, 1463, 1378, 1362, 1256, 1167, 1098, 1006, 939, 906, 838, 809, 778, 669 cm⁻¹。

【0134】(2) (1) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (2) と同様にして (17R) -3-オキサ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm;
0.09 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.87-0.94 (m, 3H), 0.89 (s, 18H), 1.08-2.05 (m, 13H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (d, J=1.0Hz, 3H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 2H), 3.52 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.22-4.34 (m, 1H), 4.38-4.51 (m, 1H), 5.07-5.13 (m, 1H)。

IR (neat): 2954, 2930, 2858, 2235, 1748, 1473, 1463, 1439, 1377, 1362, 1253, 1207, 1141, 1100, 1006, 940, 839, 810, 779, 670 cm⁻¹。

【0135】(3) (2) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (3) と同様にして (17R) -3-オキサ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および (17R) -3-オキサ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1β} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0136】(17R) -3-オキサ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm;
0.09 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.80-0.99 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.0

4-2.08 (m, 16H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.38-2.51 (m, 1H), 3.54 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.04-4.17 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.34-4.47 (m, 1H), 5.03-5.15 (m, 1H)。

IR (neat): 3523, 2954, 2930, 2857, 2232, 1759, 1472, 1463, 1439, 1378, 1361, 1255, 1211, 1141, 1083, 1005, 939, 838, 778, 668 cm^{-1} 。

【0137】(17R)-3-オキサー-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.80-0.96 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.05-2.07 (m, 16H), 1.60 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.22 (ddd, $J=9.4, 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.99 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.22 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.35-4.47 (m, 1H), 5.03-5.16 (m, 1H)。

IR (neat): 3468, 2955, 2930, 2857, 2232, 1759, 1473, 1463, 1440, 1378, 1361, 1253, 1211, 1138, 1073, 1006, 906, 838, 778, 669 cm^{-1} 。

【0138】(4)(3)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(4)と同様にして(17R)-3-オキサー-9-デオキシ-9 β -クロロ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.80-0.95 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.05-2.18 (m, 16H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.28 (ddd, $J=8.8, 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.25 (q, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.34-4.47 (m, 1H),

5.03-5.16 (m, 1H)。

IR (neat): 2954, 2930, 2857, 2234, 1762, 1743, 1472, 1463, 1439, 1378, 1362, 1255, 1206, 1142, 1088, 1006, 939, 908, 837, 810, 778, 669 cm^{-1} 。

【0139】(5)(4)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(5)と同様にして(17R)-3-オキサー-9-デオキシ-9 β -クロロ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz) δ ppm; 0.94 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.12-1.90 (m, 11H), 1.61 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.92-2.05 (m, 2H), 2.10-2.34 (m, 3H), 2.31 (ddd, $J=9.9, 6.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.89-4.00 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.35 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.39-4.48 (m, 1H), 5.05-5.13 (m, 1H)。

IR (neat): 3401, 2928, 2867, 2234, 1757, 1440, 1378, 1283, 1216, 1141, 1056, 887, 706, 596 cm^{-1} 。

【0140】(6)(5)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(6)と同様にして(17R)-9-デオキシ-9 β -クロロ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz) δ ppm; 0.94 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.10-1.84 (m, 11H), 1.61 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.84-2.07 (m, 2H), 2.10-2.34 (m, 3H), 2.31 (ddd, $J=10.8, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.95 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 5.05-5.14 (m, 1H)。

IR (neat): 3392, 2928, 2237, 1732, 1445, 1379, 1239, 1136, 1055, 987, 679 cm^{-1} 。

【0141】実施例11

(17S)-3-オキサー-9-デオキシ-9 β -クロロ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステルの製造

(1)(3S)-3-(t-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘプチルプロパー-1-インの代わりに(3S, 5S)-3-(t-ブチルジメチルシロキシ)-

5, 9-ジメチル-8-デセン-1-インを用い、実質的に実施例1(1)と同様にして(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3' S, 5' S)-3'- (t-ブチルジメチルシロキシ)-5', 9'-ジメチル-8'-デセン-1'-イニル]-4- (t-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
0.10 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.78-0.96 (m, 3H), 0.90 (s, 18H), 1.07-2.08 (m, 7H), 1.60 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.32 (dd, $J=18.0, 7.4\text{Hz}$, 1H), 2.71 (dd, $J=18.0, 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 4.21-4.34 (m, 1H), 4.38-4.51 (m, 1H), 5.03-5.15 (m, 1H), 5.55 (dd, $J=2.8, 0.7\text{Hz}$, 1H), 6.14 (dd, $J=3.1, 0.7\text{Hz}$, 1H)。

IR (neat): 2956, 2930, 2858, 2236, 1737, 1645, 1473, 1463, 1378, 1362, 1253, 1223, 1121, 1075, 1006, 941, 906, 838, 778, 670 cm^{-1} 。

【0142】(2)(1)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(2)と同様にして(17S)-3-オキサ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE $_1$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.83-0.98 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.05-2.26 (m, 15H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 3H), 2.26-2.76 (m, 1H), 2.67 (ddd, $J=18.2, 6.6, 1.3\text{Hz}$, 1H), 3.52 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.21-4.35 (m, 1H), 4.36-4.48 (m, 1H), 5.04-5.17 (m, 1H)。

IR (neat): 2954, 2930, 2858, 2235, 1747, 1472, 1463, 1439, 1377, 1362, 1253, 1207, 1141, 1102, 1006, 940, 838, 779 cm^{-1} 。

【0143】(3)(2)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(3)と同様にして(17S)-3-オキサ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および(17S)-3-オキサ-20-イソプロピリデン-

17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0144】(17R)-3-オキサ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.83-0.96 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.05-2.09 (m, 16H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.40-2.49 (m, 1H), 3.54 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.02-4.29 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.36-4.47 (m, 1H), 5.04-5.16 (m, 1H)。

IR (neat): 3502, 2954, 2930, 2857, 2232, 1758, 1472, 1463, 1385, 1362, 1253, 1208, 1140, 1073, 1005, 939, 838, 778, 667 cm^{-1} 。

【0145】(17S)-3-オキサ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.85-0.95 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.05-2.06 (m, 16H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.22 (ddd, $J=9.1, 6.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 3.53 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.95-4.07 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.17-4.27 (m, 1H), 4.42 (dt, $J=1.5, 7.0\text{Hz}$, 1H), 5.03-5.17 (m, 1H)。

IR (neat): 3468, 2954, 2930, 2857, 2233, 1759, 1473, 1463, 1440, 1378, 1361, 1253, 1210, 1140, 1071, 1006, 907, 838, 778, 669 cm^{-1} 。

【0146】(4)(3)で得た化合物を用い、実質的に実施例1(4)と同様にして(17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.80-0.96 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.05-1.78 (m, 12H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.88-2.18 (m, 4H), 2.28 (ddd, $J=8.6$, 4.8, 1.5 Hz, 1H), 3.54 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.89-4.03 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.16-4.29 (m, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H), 5.04-5.16 (m, 1H)。

IR (neat): 2954, 2931, 2858, 2236, 1757, 1472, 1463, 1440, 1384, 1363, 1255, 1210, 1141, 1006, 940, 838, 779, 670 cm^{-1} 。

【0147】(5) (4) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (5) と同様にして (17S)-3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm;
 0.92 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.50-2.04 (m, 13H), 1.61 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.10-2.35 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.31-4.47 (m, 2H), 5.06-5.14 (m, 1H)。

IR (neat): 3401, 2930, 2868, 2233, 1756, 1440, 1384, 1280, 1212, 1139, 1029, 804, 706 cm^{-1} 。

【0148】実施例12

3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-フェノキシ-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、およびメチルエステル体の製造

(1) (3S)-3-(t -ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘプチルプロパ-1-インの代わりに (3S)-3-(t -ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブタ-1-インを用い、実質的に実施例1 (1) と同様にして (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3'R)-3'-(t -ブチルジメチルシロキシ)-4'-フェノキシブタ-1'-イニル]-4-(t -ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.15 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.91

(s, 9H), 2.33 (dd, $J=18.0$, 7.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=18.0$, 6.5 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.73-4.83 (m, 1H), 5.56 (dd, $J=2.7$, 0.6 Hz, 1H), 6.15 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.85-7.00 (m, 3H), 7.21-7.34 (m, 2H)。

IR (neat): 2955, 2930, 2886, 2858, 2241, 1737, 1643, 1601, 1589, 1497, 1472, 1389, 1362, 1288, 1251, 1114, 1050, 1007, 975, 838, 780, 754 cm^{-1} 。

【0149】(2) (1) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (2) と同様にして 3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-フェノキシ-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t -ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.42-1.88 (m, 6H), 2.10-2.29 (m, 1H), 2.17 (dd, $J=18.1$, 7.4 Hz, 1H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.67 (ddd, $J=18.1$, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 3.51 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.97-4.10 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.13-4.36 (m, 1H), 4.68-4.80 (m, 1H), 6.83-7.00 (m, 3H), 7.20-7.34 (m, 2H)。

IR (neat): 2953, 2931, 2886, 2858, 2238, 1747, 1601, 1589, 1497, 1473, 1463, 1362, 1288, 1251, 1216, 1138, 1049, 1007, 976, 839, 780, 755 cm^{-1} 。

【0150】(3) (2) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (3) と同様にして 3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-フェノキシ-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t -ブチルジメチルシリルエーテル)、および 3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-フェノキシ-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t -ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

【0151】3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-フェノキシ-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t -ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.32-2.30 (m, 9H), 2.44-2.54 (m, 1H), 3.53 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.01 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.07-4.18 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 4.73 (dt, $J=2.0, 6.2\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.99 (m, 3H), 7.22-7.33 (m, 2H)。

IR (neat): 3515, 2953, 2931, 2886, 2858, 2237, 1757, 1601, 1588, 1497, 1473, 1463, 1389, 1362, 1251, 1219, 1139, 1111, 1080, 1049, 1006, 977, 838, 780, 755, 692, 669 cm^{-1} 。

【0152】3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-フェノキシ-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.44-1.94 (m, 9H), 2.24 (ddd, $J=9.5, 6.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.52 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.92-4.09 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.19-4.32 (m, 1H), 4.74 (ddd, $J=6.8, 5.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.84-7.01 (m, 3H), 7.21-7.35 (m, 2H)。
 IR (neat): 3468, 2953, 2930, 2897, 2858, 2237, 1758, 1601, 1589, 1497, 1473, 1463, 1361, 1251, 1220, 1115, 1078, 1007, 977, 838, 780, 755, 692, 670 cm^{-1} 。

【0153】(4) (3) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (4) と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-フェノキシ-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチル エステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.40-1.75 (m, 6H), 2.02-2.18 (m, 3H),

2.30 (ddd, $J=9.1, 5.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.52 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.91-4.05 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.74 (ddd, $J=6.5, 5.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.99 (m, 3H), 7.21-7.35 (m, 2H)。

IR (neat): 2953, 2931, 2858, 2239, 1760, 1601, 1589, 1497, 1472, 1463, 1388, 1362, 1251, 1211, 1141, 1113, 1078, 1048, 1007, 977, 838, 813, 780, 755, 692 cm^{-1} 。

【0154】(5) (4) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (5) と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-フェノキシ-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステルを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;

1.48-1.76 (m, 6H), 2.07-2.36 (m, 3H), 2.32 (ddd, $J=9.9, 6.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.53 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.85-4.18 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.31-4.43 (m, 1H), 4.77 (ddd, $J=7.0, 4.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.89-7.03 (m, 3H), 7.24-7.35 (m, 2H)。

IR (neat): 3401, 2940, 2867, 2240, 1752, 1600, 1588, 1496, 1440, 1293, 1246, 1174, 1138, 1083, 1045, 888, 757, 693, 594 cm^{-1} 。

【0155】(6) (5) で得た化合物を用い、実質的に実施例1 (6) と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-フェノキシ-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
 1.51-1.75 (m, 6H), 2.10-2.29 (m, 3H), 2.34 (ddd, $J=10.2, 6.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.57 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.86-4.24 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.31-4.42 (m, 1H), 4.78 (ddd, $J=7.1, 3.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.89-7.04 (m, 3H), 7.24-7.38 (m, 2H)。

IR (neat): 3392, 2942, 2242, 1732, 1600, 1589, 1496, 1456, 1246, 1174, 1132, 1083, 1046, 888, 756, 693 cm^{-1} 。

【0156】実施例13

3-オキサ-9-デオキシ-9 α -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例1の(3)で得た 3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) (662mg, 1.06mmol) のアセトニトリル (9.5ml) 溶液にビリジン (0.22ml, 2.47mmol)、四臭化炭素 (820mg, 2.47mmol)、トリフェニルフォスフィン (556mg, 2.12mmol) を加え、室温にて5時間攪拌した。この溶液にヘキサノールエーテル (1/1 溶液を加え、水洗、飽和食塩水にて洗浄後、乾燥する。濃縮した後得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: AcOEt = 10:1) にて溶出し 3-オキサ-9-デオキシ-9 α -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) 655mg (0.95mmol) を得た。

【0157】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ ppm; 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 1.02-2.01 (m, 20H), 2.21 (ddd, J=15.6, 3.3, 1.7Hz, 1H), 2.59-2.83 (m, 2H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.13-4.29 (m, 1H), 4.17 (dd, J=5.3, 1.6Hz, 1H), 4.35-4.46 (m, 1H)。IR (neat): 2929, 2857, 2231, 1760, 1472, 1463, 1387, 1361, 1255, 1208, 1141, 1088, 1006, 940, 886, 838, 777, 672 cm $^{-1}$ 。

【0158】(2) (1)で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 α -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz) δ ppm; 1.20-1.92 (m, 20H), 2.35 (dd, J=16.0, 2.6, 1.0Hz, 1H), 2.71-2.87 (m, 2H), 3.46-3.62 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.23 (dd, J=5.4, 1.9Hz, 1H), 4.31 (ddd, J=8.5, 6.0, 2.6

Hz, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H)。

IR (neat): 3402, 2922, 2857, 2233, 1756, 1440, 1278, 1217, 1138, 1017, 706, 597 cm $^{-1}$ 。

【0159】(3) (2)で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 α -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz) δ ppm; 1.15-1.95 (m, 20H), 2.36 (dd, J=16.1, 2.7, 1.0Hz, 1H), 2.76 (ddd, J=11.6, 6.0, 2.0Hz, 1H), 2.83 (ddd, J=16.1, 8.8, 5.6Hz, 1H), 3.51-3.68 (m, 2H), 4.04 (d, J=16.6Hz, 1H), 4.14 (d, J=16.6Hz, 1H), 4.28 (dd, J=5.4, 2.0Hz, 1H), 4.31 (ddd, J=8.8, 6.0, 2.7Hz, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H)。

IR (neat): 3392, 2928, 2858, 2237, 1732, 1445, 1219, 1133, 1049, 757, 668 cm $^{-1}$ 。

【0160】実施例14

3-オキサ-9-デオキシ-9 β -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、3-オキサ-9-デオキシ-9 α -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例3の3で得た化合物を用い実施例13の(1)と同様にして、3-オキサ-9-デオキシ-9 β -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および3-オキサ-9-デオキシ-9 α -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0161】3-オキサ-9-デオキシ-9 β -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ ppm; 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.67-

1. 96 (m, 17H), 0. 91 (s, 9H), 0. 94 (s, 9H), 2. 10-2. 42 (m, 4H), 3. 52-3. 62 (m, 2H), 3. 80 (s, 3H), 3. 95-4. 18 (m, 2H), 4. 12 (s, 2H), 4. 23-4. 33 (m, 1H)。

IR (neat): 2930, 2856, 2232, 1761, 1472, 1463, 1451, 1362, 1254, 1207, 1142, 1104, 1073, 1006, 899, 838, 778, 671 cm^{-1} 。

【0162】3-オキサ-9-デオキシ-9 α -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0. 08 (s, 3H), 0. 11 (s, 3H), 0. 12 (s, 3H), 0. 13 (s, 3H), 0. 78-1. 96 (m, 18H), 0. 91 (s, 9H), 0. 92 (s, 9H), 2. 24 (ddd, $J=15. 7$, 3. 2, 1. 5Hz, 1H), 2. 63-2. 84 (m, 2H), 3. 56 (dt, $J=1. 3$, 6. 4Hz, 2H), 3. 78 (s, 3H), 4. 06-4. 18 (m, 1H), 4. 11 (s, 2H), 4. 26 (ddd, $J=8. 6$, 6. 5, 3. 3Hz, 1H), 4. 38-4. 49 (m, 1H)。

IR (neat): 2929, 2856, 2232, 1760, 1473, 1463, 1388, 1361, 1255, 1209, 1142, 1104, 1007, 940, 887, 838, 778, 670 cm^{-1} 。

【0163】(2) (1) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 β -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル、および3-オキサ-9-デオキシ-9 α -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステルを得た。

【0164】3-オキサ-9-デオキシ-9 β -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0. 95-1. 92 (m, 17H), 2. 20-2. 48 (m, 4H), 3. 47-3. 62 (m, 2H), 3. 77 (s, 3H), 3. 99 (q, $J=7. 3$ Hz, 1H), 4. 09 (s, 2H), 4. 13-4. 18 (m, 1H), 4. 33-4. 43 (m, 1H)。
IR (neat): 3401, 2928, 2854, 2234, 1755, 1643, 1450, 1385, 1277, 1216, 1139, 1084, 1013, 8

93, 757, 706, 580 cm^{-1} 。

【0165】3-オキサ-9-デオキシ-9 α -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0. 78-2. 06 (m, 18H), 2. 35 (dd, $J=16. 0$, 2. 8, 1. 1Hz, 1H), 2. 70-2. 87 (m, 1H), 2. 82 (ddd, $J=16. 1$, 8. 7, 5. 7Hz, 1H), 3. 48-3. 62 (m, 2H), 3. 76 (s, 3H), 4. 09 (s, 2H), 4. 16 (dd, $J=6. 0$, 2. 0Hz, 1H), 4. 31 (ddd, $J=8. 6$, 6. 3, 3. 0Hz, 1H), 4. 43-4. 49 (m, 1H)。

IR (neat): 3401, 2928, 2854, 2235, 1755, 1450, 1385, 1265, 1217, 1138, 1082, 1012, 893, 756, 706 cm^{-1} 。

【0166】(3) (2) で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 β -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、および3-オキサ-9-デオキシ-9 α -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ を得た。

【0167】3-オキサ-9-デオキシ-9 β -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0. 75-1. 93 (m, 17H), 2. 20-2. 48 (m, 4H), 3. 50-3. 70 (m, 2H), 3. 98 (q, $J=7. 6$ Hz, 1H), 4. 10 (s, 2H), 4. 18 (dd, $J=6. 0$, 1. 5Hz, 1H), 4. 30-4. 45 (m, 1H)。
IR (neat): 3400, 2929, 2855, 2236, 1733, 1450, 1243, 1135, 1047, 1010, 894, 758, 668 cm^{-1} 。

【0168】3-オキサ-9-デオキシ-9 α -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0. 96-1. 96 (m, 18H), 2. 36 (dd, $J=16. 1$, 2. 8, 1. 1Hz, 1H), 2. 71-2. 83 (m, 1H), 2. 83 (ddd, $J=16. 1$, 8. 6, 5. 7Hz, 1H), 3. 51-3. 69 (m, 2H), 4. 04 (d, $J=16. 6$ Hz, 1H), 4. 14 (d, $J=16. 6$ Hz, 1H), 4. 21 (dd, $J=6. 1$, 2. 1Hz, 1

H), 4.32 (ddd, $J=8.6, 5.9, 2.8$ Hz, 1H), 4.44-4.50 (m, 1H)。

IR (neat): 3401, 2928, 2855, 2237, 1732, 1451, 1218, 1132, 1082, 1011, 893, 757, 667 cm^{-1} 。

【0169】実施例15

3-オキサ-9-デオキシ-9 α -ブromo-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例5の(3)で得た化合物を用い実施例13の(1)と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 α -ブromo-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.84-0.94 (m, 6H), 0.89 (s, 18H), 1.20-1.80 (m, 12H), 2.22 (ddd, $J=15.6, 3.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.64-2.77 (m, 2H), 3.46-3.61 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.22 (ddd, $J=8.4, 6.4, 3.3$ Hz, 1H), 4.34-4.43 (m, 2H)。

IR (neat): 2957, 2931, 2858, 2231, 1761, 1463, 1362, 1255, 1209, 1142, 1077, 1007, 940, 889, 838, 778, 672 cm^{-1} 。

【0170】(2) (1)で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9 α -ブromo-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.26-1.91 (m, 12H), 2.35 (ddd, $J=16.1, 2.7, 1.1$ Hz, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.80 (ddd, $J=16.1, 8.7, 5.6$ Hz, 1H), 3.44-3.62 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.31 (ddd, $J=8.7, 5.9, 2.7$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=4.5, 1.9, 1$ H), 4.43-4.49 (m, 1H)。

IR (neat): 3430, 2959, 2936, 2875, 2234, 1756, 1460, 1439, 1380, 1275, 1217, 1139, 1080, 1021, 707, 594 cm^{-1} 。

【0171】(3) (2)で得た化合物を用い実施例1

の(6)と同様にして、3-オキサ-9-デオキシ-9 α -ブromo-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.25-1.95 (m, 12H), 2.36 (ddd, $J=16.1, 2.8, 1.0$ Hz, 1H), 2.71-2.81 (m, 1H), 2.82 (ddd, $J=16.1, 8.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.45-3.69 (m, 2H), 4.05 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 4.31 (ddd, $J=8.7, 6.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.43-4.49 (m, 2H)。

IR (neat): 3402, 2961, 2936, 2875, 2236, 1735, 1460, 1432, 1378, 1242, 1134, 1019, 677 cm^{-1} 。

【0172】実施例16

3-オキサ-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ 、およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例1の(3)で得た 3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) (280mg, 0.448mmol) の塩化メチレン溶液 (8.96ml) を-78℃にて攪拌下、ジエチルアミノサルファートフルリド (DAST)

(0.592ml, 4.48mmol) を加え室温まで昇温し1時間攪拌した。エーテルを加え飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄の後、乾燥する。濃縮後、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) にて精製し 3-オキサ-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) (261mg, 0.416mmol) を得た。

【0173】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.08 (s, 6H), 0.10 (s, 6H), 0.89 (s, 18H), 1.00-2.65 (m, 23H), 3.37-3.65 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.01-4.22 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.17 (dd, $J=5.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.70-4.80 (m, 1/2H), 4.97-5.06 (m, 1/2H)。

IR (neat) : 2930, 2858, 2232, 1761, 1463, 1385, 1361, 1252, 1206, 1141, 1084, 1007, 885, 838, 778, 670 cm^{-1} .

【0174】(2)(1)で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステル(化合物8)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz) δ ppm; 1.16-2.06 (m, 21H), 2.25-2.53 (m, 1H), 2.60 (ddd, $J=11.3$, 6.8, 1.9Hz, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.14-4.25 (m, 1H), 4.22 (dd, $J=5.3$, 1.9Hz, 1H), 4.83-4.89 (m, 1/2H), 5.01-5.07 (m, 1/2H)。

IR (neat) : 3400, 2927, 2859, 2232, 1756, 1441, 1284, 1213, 1138, 1045, 706 cm^{-1} .

【0175】(3)(2)で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして3-オキサ-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz) δ ppm; 1.15-2.06 (m, 21H), 2.27-2.54 (m, 1H), 2.60 (ddd, $J=11.2$, 6.7, 2.0Hz, 1H), 3.52-3.68 (m, 2H), 4.05 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 4.15-4.27 (m, 1H), 4.27 (dd, $J=5.3$, 2.0Hz, 1H), 4.84-4.89 (m, 1/2H), 5.01-5.07 (m, 1/2H)。

IR (KBr) : 3399, 2928, 2857, 2236, 1761, 1435, 1382, 1353, 1276, 1216, 1134, 1084, 992, 943, 911, 851, 811, 681, 568 cm^{-1} .

【0176】実施例17

3-オキサ-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α 、およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例3の(3)で得た化合物を用い実施例16の(1)と同様にして、3-オキサ-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-

PGF α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.65-2.01 (m, 19H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 2.18-2.66 (m, 2H), 3.55 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.04-4.21 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.73-4.82 (m, 1/2H), 4.99-5.08 (m, 1/2H)。

IR (neat) : 2930, 2857, 2233, 1761, 1473, 1463, 1451, 1386, 1362, 1252, 1206, 1141, 1104, 1061, 1007, 962, 928, 898, 838, 778, 670 cm^{-1} .

【0177】(2)(1)で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして、3-オキサ-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz) δ ppm; 0.65-2.06 (m, 19H), 2.25-2.66 (m, 2H), 3.40-3.70 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.98-4.25 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.80-4.89 (m, 1/2H), 5.00-5.08 (m, 1/2H)。

IR (neat) : 3369, 2961, 2934, 2857, 2237, 1755, 1748, 1441, 1402, 1343, 1297, 1212, 1145, 1086, 1059, 1011, 995, 955, 937, 909, 892, 810, 704, 578 cm^{-1} .

【0178】(3)(2)で得た化合物を用い、実施例1の(6)と同様にして、3-オキサ-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz) δ ppm; 0.75-2.10 (m, 19H), 2.26-2.57 (m, 1H), 2.61 (ddd, $J=11.4$, 6.9, 1.9Hz, 1H), 3.45-3.75 (m, 2H), 3.97-4.33 (m, 1H), 4.06 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J=6.0$, 1.9Hz, 1H), 4.82-4.92 (m, 1/2H), 5.00-5.12 (m, 1/2H)。

IR (neat) : 3350, 2939, 2855, 2234, 1762, 1722, 1436, 1384, 1

344, 1294, 1251, 1220, 1138, 1085, 1058, 1012, 955, 943, 911, 837, 684, 572 cm^{-1} 。

【0179】実施例18

3-オキサー9-デオキシ-9-フルオロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α , およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例5の(3)で得た化合物を用い実施例16の(1)と同様にして、3-オキサー9-デオキシ-9-フルオロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;
0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.76-1.01 (m, 6H), 0.89 (s, 18H), 1.15-1.99 (m, 13H), 2.15-2.65 (m, 2H), 3.54 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.03-4.18 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.33-4.44 (m, 1H), 4.72-4.80 (m, 1/2H), 4.97-5.06 (m, 1/2H)。

IR (neat): 2956, 2932, 2859, 2233, 1761, 1463, 1385, 1362, 1253, 1207, 1142, 1074, 1007, 939, 839, 778, 671 cm^{-1} 。

【0180】(2) (1)で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして、3-オキサー9-デオキシ-9-フルオロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α メチルエステル (化合物9) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm;

0.93 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 0.94 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.22-2.07 (m, 13H), 2.27-2.51 (m, 1H), 2.60 (ddd, $J=11.5, 6.8, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 4.42 (dd, $J=4.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.83-4.89 (m, 1/2H), 5.01-5.07 (m, 1/2H)。

IR (neat): 3403, 2960, 2937, 2875, 2233, 1756, 1461, 1440, 1381, 1350, 1282, 1217, 1139, 1085, 1023, 707 cm^{-1} 。

【0181】(3) (2)で得た化合物を用い、実施例1の(6)と同様にして、3-オキサー9-デオキシ-9-フルオロ-19, 20-ジノル-16-エチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF α を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm;
0.93 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 0.94 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.04-2.05 (m, 13H), 2.27-2.53 (m, 1H), 2.60 (ddd, $J=11.4, 6.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.49-3.68 (m, 2H), 4.05 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 4.13 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H), 4.45 (dd, $J=4.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.83-4.89 (m, 1/2H), 5.01-5.07 (m, 1/2H)。

IR (neat): 3380, 2961, 2937, 2876, 2235, 1735, 1461, 1383, 1349, 1231, 1133, 1023, 681 cm^{-1} 。

フロントページの続き

(72)発明者 亀尾 一弥
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 田名見 亨
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 武藤 賢
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 小野 直哉
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 五藤 准
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内